

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6909729号  
(P6909729)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月7日(2021.7.7)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04
<b>C O 7 D 403/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/04 C S P
<b>C O 7 D 405/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 405/14
<b>C O 7 D 401/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/14
<b>C O 7 D 403/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/14

請求項の数 53 (全 370 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-559575 (P2017-559575)  
 (86) (22) 出願日 平成28年6月15日 (2016. 6. 15)  
 (65) 公表番号 特表2018-517685 (P2018-517685A)  
 (43) 公表日 平成30年7月5日 (2018. 7. 5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/037697  
 (87) 国際公開番号 W02016/205418  
 (87) 国際公開日 平成28年12月22日 (2016. 12. 22)  
 審査請求日 令和1年5月27日 (2019. 5. 27)  
 (31) 優先権主張番号 62/175, 756  
 (32) 優先日 平成27年6月15日 (2015. 6. 15)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 517029679  
 アサナ バイオサイエンシズ, リミティド  
 ライアビリティ カンパニー  
 アメリカ合衆国, ニュージャージー 08  
 648, ローレンスビル, レノックス ド  
 ライブ 997, プリンストン パイク  
 コーポレート センター, スイート 22  
 0  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100123582  
 弁理士 三橋 真二  
 (74) 代理人 100092624  
 弁理士 鶴田 準一

前置審査

最終頁に続く

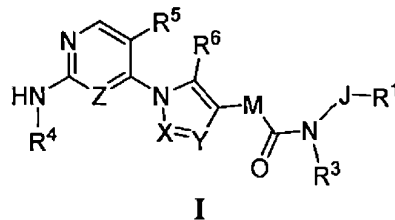
(54) 【発明の名称】 ERK 1 及び ERK 2 の複素環式阻害剤並びに癌治療におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[ 式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又は5～10員ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1</sub>

-<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5~6員ヘテロアリアル)から選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

Jは、-C(R<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-から選択されるリンカー基であり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5~6員ヘテロアリアル)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

又は、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>2</sup>とR<sup>8</sup>の両方が結合しているC原子は一緒に結合して、3~10員のシクロアルキル又は4~10員のヘテロシクリル環を形成し、これは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは0~6であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立してCH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

Zは、CH又はNであり；

R<sup>5</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はOC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；そして

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(5~6員ヘテロアリアル)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、4~10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5~10員ヘテロアリアルであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はテトラヒドロピリジル、ハロゲン、CN、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、4~6員ヘテロシクリル、-C(O)-(4~6員ヘテロシクリル)、-O-フェニル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルキニル(alknyl)、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、又はヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくは4~6員ヘテロシクリルから選択される1~3個の置換基で置換されているか；

10

20

30

40

50

あるいは、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $J$ 、 $M$ 、 $X$ 、 $Z$  及び  $n$  は、上記で定義されたものであり、かつ、 $R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、又は  $OC_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該  $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており、そして

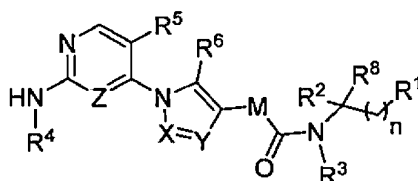
$R^4$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-(5 ~ 6員ヘテロアリアル)、 $C_{1-6}$ アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、4 ~ 10員ヘテロシクリル、フェニル、又は 5 ~ 10員ヘテロアリアルであり、ここで、当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又は、テトラヒドロピリジル、ハロゲン、 $CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}アルキル)$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、4 ~ 6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヒドロキシル、若しくはヒドロキシ  $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは 4 ~ 6員ヘテロシクリルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている]

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 2】

式 (II) :

【化 2】



II

【式中、

$R^2$  は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$ アルキル、アミノ  $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、又は  $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル-(5 ~ 6員ヘテロアリアル)であり、ここで当該  $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ  $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

$R^8$  は、 $H$  又は  $C_{1-6}$ アルキルであり；

あるいは、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び  $R^2$  と  $R^8$  の両方が結合している  $C$  原子は一緒に結合して、3 ~ 10員シクロアルキル又は 4 ~ 10員ヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくは  $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $n$ 、 $M$ 、 $X$ 、 $Y$ 、及び $Z$ は、上記で定義されたものである  
]

を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 3】

$R^1$ は、フェニル又は 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CN$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

10

【請求項 4】

$R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CN$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

20

【請求項 5】

$n$ は 0 又は 1 である、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 6】

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル- (4 ~ 6 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-C_{1-6}アルキル-NH-C_{1-6}アルキル-OH$ 、又は $-C_{1-6}アルキル-NH-C_{0-6}アルキル-$  (5 ~ 6 員ヘテロアリアル) であり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

30

$R^8$ はHである、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 7】

$R^2$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH-$  (テトラヒドロ-2H-ピラン)、又は $-CH_2NH-CH_2-$  (1H-ピロール) であり；そして、

$R^8$ はHである、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

40

【請求項 8】

$R^3$ はH又は $CH_3$ である、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 9】

$M$ は結合である、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

50

## 【請求項 10】

X 及び Y は、それぞれ独立して、CH、C - R<sup>7</sup>、又は N であり；そして

R<sup>7</sup> は CH<sub>3</sub> である、

請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項 11】

Z は N である、

請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項 12】

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、又は C<sub>1-6</sub> アルキルである、

請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項 13】

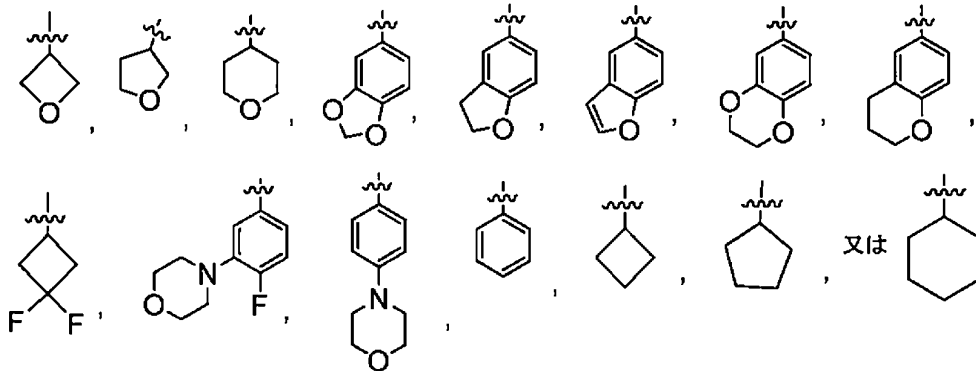
R<sup>6</sup> は H である、

請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項 14】

R<sup>4</sup> は、以下、

## 【化 3】



であり、

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは C<sub>1-6</sub> アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る、

請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項 15】

R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub> アルキル、CN、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、又はアミノ C<sub>1-6</sub> アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該 C<sub>1-6</sub> アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

n は、0 又は 1 であり；

R<sup>2</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル、- C<sub>1-6</sub> アルキル - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、- C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C<sub>1-6</sub> アルキル、- C<sub>1-6</sub> アルキル - N - (C<sub>1-6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、- C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C<sub>1-6</sub> アルキル - OH、- C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C<sub>1-6</sub> アルキル - C<sub>3-10</sub> シクロアルキル、- C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C<sub>1-6</sub> アルキル、- C<sub>1-6</sub> アルキル - NH - C(O) - C<sub>1-6</sub> アルキル、

10

20

30

40

50

- C<sub>1-6</sub>アルキル - O - C(O) - C<sub>1-6</sub>アルキル、 - C<sub>1-6</sub>アルキル - NH - C<sub>0-6</sub>アルキル - (テトラヒドロ - 2H - ピラン)、 - C(O) - NH<sub>2</sub>、 - C(O) - NH - C<sub>1-6</sub>アルキル、 - C(O) - N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、又は - C<sub>1-6</sub>アルキル - NH - C<sub>0-6</sub>アルキル - (1H - ピロール)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；そして

R<sup>8</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

あるいは、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>2</sup>とR<sup>8</sup>の両方が結合しているC原子と一緒に結合してシクロブチルを形成し、これは、置換されていないか又はヒドロキシルで置換されており；

R<sup>3</sup>はH又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

Mは結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立してCH、C - R<sup>7</sup>、又はNであり；

Zは、CH又はNであり；

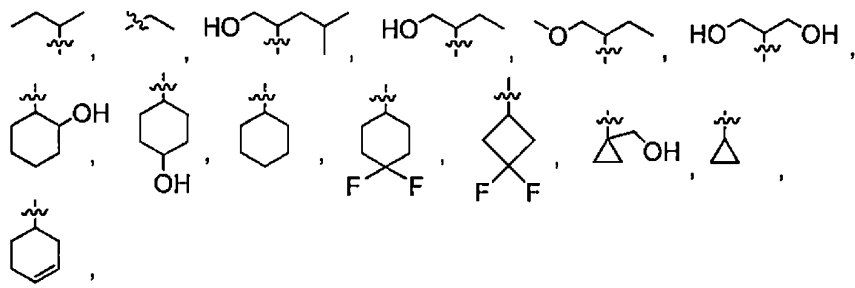
R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はOC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>はHであり；

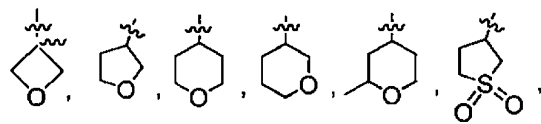
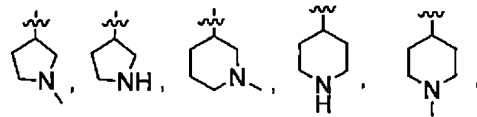
R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；そして

R<sup>4</sup>は、以下、

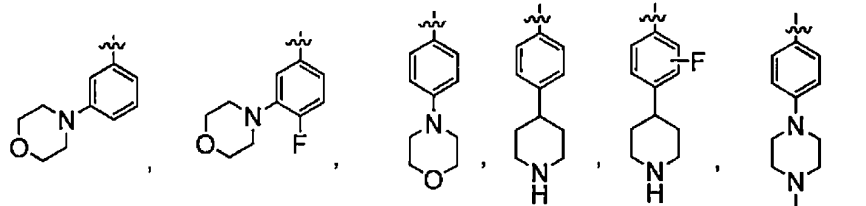
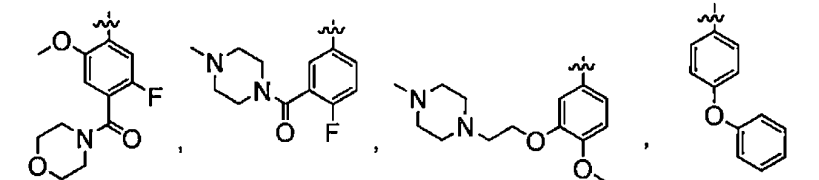
【化 4 - 1】



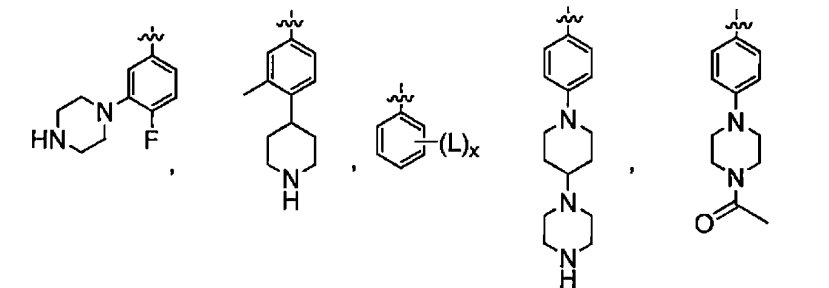
10



20

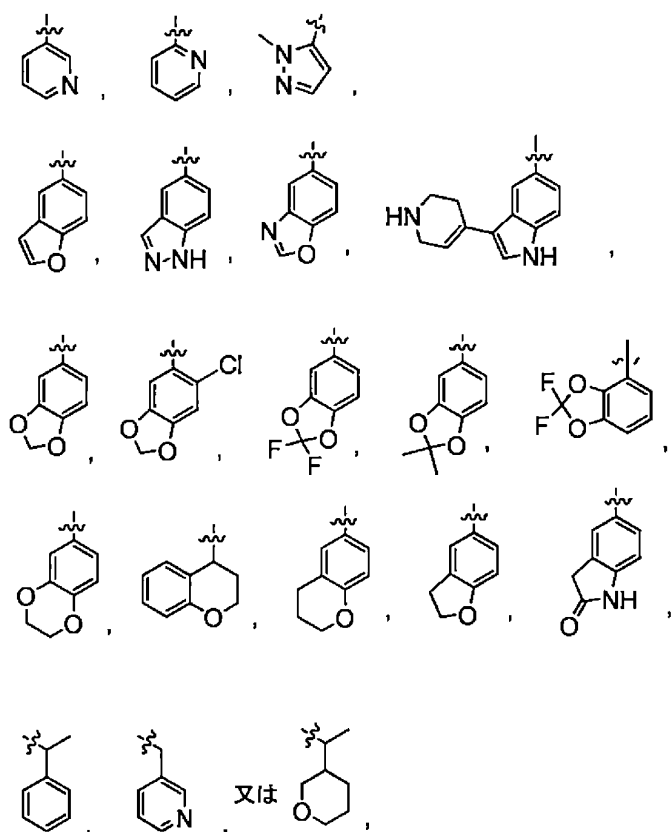


30



40

## 【化4-2】



10

20

であり、

ここで、各Lは独立して、ハロゲン、CN、 $C_{2-6}$ アルキニル(alkynyl)、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、又は $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選

30

択され、xは、0、1、2、又は3である、  
請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項16】

$R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは0であり；

40

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{0-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{0-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

$R^8$ はHであり；

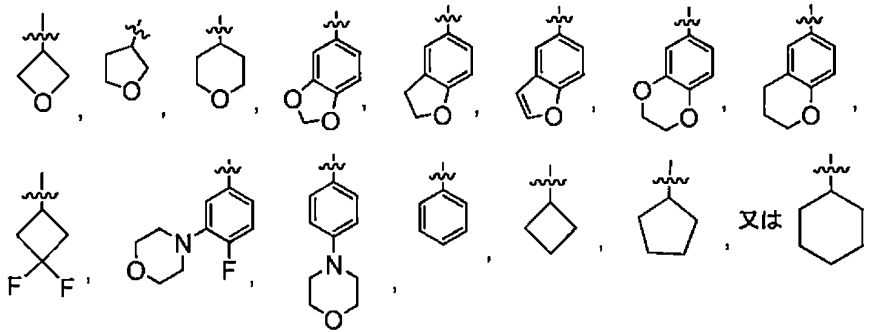
$R^3$ はHであり；

50



Mは結合であり；  
 XはCHであり；  
 YはNであり；  
 ZはNであり；  
 $R^5$ は、H、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；  
 $R^6$ はHであり；そして  
 $R^4$ は、以下、

## 【化5】



10

20

であり、これは置換されていないか、又はハロゲン若しくは $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換され得る、

請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項17】

$R^1$ は、フェニル又はチエニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3個の置換基で置換されており；

nは0であり；

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C(O)-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)であり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；

$R^8$ はHであり；

$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

ZはNであり；

$R^5$ は $CH_3$ であり；

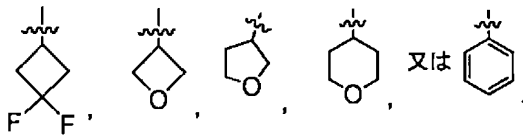
$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、以下、

30

40

## 【化6】



である、

請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

10

## 【請求項18】

$R^1$ はフェニルであり、これは、置換されていないか、又はF若しくはC1から選択される1～3個の置換基で置換されており；

$n$ は0であり；

$R^2$ は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH-$ （テトラヒドロ-2H-ピラン）、又は $-CH_2NH-CH_2-$ （1H-ピロール）であり；

$R^8$ はHであり；

$R^3$ はHであり；

20

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

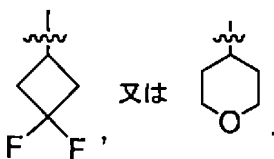
ZはNであり；

$R^5$ は $CH_3$ であり；

$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、以下、

## 【化7】



30

である、

請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項19】

前記化合物が実質的に純粋な立体異性体である、請求項2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

40

## 【請求項20】

塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩である、請求項2に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

## 【請求項21】

以下：

(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素；

(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(

50

2 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( R ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) 尿素 ;

1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) エチル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) 尿素 ;

( R ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

1 - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

1 - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 4 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル ) - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) 尿素 ;

1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( シクロプロピルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - メチル尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) - フェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素 ;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素;

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - ((2 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

10

(S) - 1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

20

1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

(S) - 1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

30

1 - (1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素;

1 - (1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素;

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - ((3 - エチルフェニル) アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素;

40

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド;

1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピ

50

- リミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素 ;
- ( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素 ;
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( R ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素 ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( R ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素 ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) 尿素 ;
- ( R ) - 1 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 尿素 ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 -

- メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H -  
ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( R ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素 ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カル

10

20

30

40

50

ボキサミド；

- 1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド； 10
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド； 20
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド； 30
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド； 40
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジメチルベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- ( R ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；
- N - ( 1 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフ 50

ルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン  
- 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシ  
シブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3  
- カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 6 - クロロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ )  
- 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロ  
キシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピ  
リジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( ピリジン - 3 - イル ) エチル ) - 10  
1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリジン -  
4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カル  
ボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イ  
ミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 -  
クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド  
;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フ  
ルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピ  
ロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カ  
ルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( S )  
- 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール -  
3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フ  
ルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 4 - メチル - 1 H - ピロール - 3 -  
カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル )  
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 -  
カルボキサミド ;

( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4  
- イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロー  
ル - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フ  
ルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 -  
カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル )  
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド  
;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( シクロプ  
ロピルアミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサ  
ミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( シ  
クロプロピルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミ  
ド ;

10

20

30

40

50



N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 1 - フェニルエチル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル )  
 - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

10

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

20

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) - アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 1 - メトキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

30

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メトキシピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( エチルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

40

1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - アミノ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

N - ( 2 - アセトアミド - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ピロリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - メトキシ - 3 - ( 2 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) エトキシ ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - ( 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ) - 2 - フェニルエチル 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノエート ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル )

10

20

30

40

50

- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アセトアミド - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( R ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( ( ( R ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 3 - イルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( クロマン - 6 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピロリジン - 3 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - ( 4 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピペリジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 3 - メチル - 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - メチル - 1 - ( 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロボキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 6 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( クロマン - 7 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( m - トリル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (

10

20

30

40

50

S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) プリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) プリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) プリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ピリジン - 3 - イルメチル ) アミノ ) プリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 - ( ジメチルカルバモイル ) - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - ( メチルカルバモイル ) フェニル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - ( 2 - ( s e c - プチルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 2 - オキソインドリン - 5 - イル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) プリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3

10

20

30

40

50

- カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピロリジン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 3 - ( 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル ) - 1 H - インドール - 5 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド塩酸塩 ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - N - メチル - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロ - フラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - ( ピペラジン - 1 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ピペリジン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 - フルオロ - 4 - ( ピペリジン - 4 - イル ) フェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( R ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H

10

20

30

40

50

- イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( シクロヘキシルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、鏡像異性体 # 1 ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、鏡像異性体 # 2 ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( チオフェン - 3 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( m - トリル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 1 - { 5 - メチル - 2 - [ 1 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - エチル ] - アミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - (

10

20

30

40

50

- ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( 1 s , 3 s ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロチオフエン - 3 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( クロマン - 4 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - フェノキシフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 2 - メチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 異性体 # 2 ) ;
- N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 異性体 # 2 ) ;
- N - ( ( S ) - 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 1 - ( 3 - ( tert - ブチル ) フェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50



(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ((S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

10

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (2 - アミノ - 1 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

20

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ((S) - 2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - (クroman - 4 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (3 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

30

N - (2 - アミノ - 1 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

40

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 -

50

- イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 (R) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 鏡像異性体 # 1 ) ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 鏡像異性体 # 2 ) ;  
 N - ( ( S ) - 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 2 - ( ( ( 1H - ピロール - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - オキソエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ネオペンチルアミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 1 - [ 5 - メチル - 2 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ ) - ピリミジン - 4 - イル ] - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 [ ( S ) - 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 2 - ( シクロプロピルメチル - アミノ ) - エチル ] - アミド ;  
 N - ( 2 - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は  
 ( S ) - N - ( 2 - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミ

ジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

である、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 2 2】

以下：

(S) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド； 10

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 6 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド； 20

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド； 30

1 - (2 - (クロマン - 6 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド； 40

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((4 - モルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

(R) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 50

1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - ( ( ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は

20

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

である、化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 2 3】

以下：

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ;

30

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩 ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩 ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ;

40

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩 ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩 ; 又は

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( ( 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) アミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩、

である、請求項 2 0 に記載の薬学的に許容される塩。

50

## 【請求項 2 4】

以下：

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩；又は

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩、  
 である、請求項 2 0 に記載の薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 5】

少なくとも 1 つの請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体とを、含有する、組成物。

## 【請求項 2 6】

追加の治療薬をさらに含有する、請求項 2 5 に記載の組成物。

## 【請求項 2 7】

ERK 1 / 2 を阻害することにより治療可能な症状を治療するための、少なくとも 1 つの請求項 2 に記載の化合物の治療上有効量を含む医薬組成物。

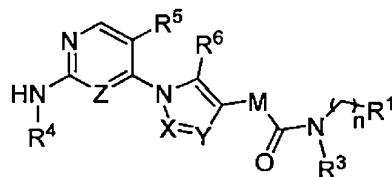
## 【請求項 2 8】

前記症状が、前立腺、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚の癌、又は白血病又はリンパ腫である、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 9】

式 (III)：

## 【化 8】



III

[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又は 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4 ~ 6 員ヘテロシクリル)、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5 ~ 6 員ヘテロアリアル)から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

R<sup>2</sup>及びR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、ア

ミノ  $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{0-6}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル $-NH-C_{0-6}$ アルキル $-(5\sim 6$ 員ヘテロアリール)であり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

10

又は、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び $R^2$ と $R^8$ の両方が結合しているC原子と一緒に結合して、3~10員のシクロアルキル又は4~10員のヘテロシクリル環を形成し、これは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくは $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは0~6であり；

$R^3$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立してCH、 $C-R^7$ 、又はNであり；

20

Zは、CH又はNであり、

$R^5$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $OC_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

$R^6$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

$R^7$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；そして

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-フェニル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-(5\sim 6$ 員ヘテロアリール)、 $C_{1-6}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、4~10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5~10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はテトラヒドロピリジル、ハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4~6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O-フェニル$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4~6員ヘテロシクリルから選択される1~3個の置換基で置換されているか；

30

40

あるいは、式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、J、M、X、Z及びnは、上記で定義されたものであり、かつ $R^5$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $OC_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており、そして

$R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-フェニル$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-(5\sim 6$ 員ヘテロアリール)、 $C_{1-6}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、4~10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5~10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル

50

、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又は、テトラヒドロピリジル、ハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル、ヒドロキシル、若しくはヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、当該ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている]

10

の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項30】

$R^1$ は、フェニル、又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3個の置換基で置換されている、請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項31】

20

$R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3個の置換基で置換されている、請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項32】

$n$ は1である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

30

【請求項33】

$R^3$ はH又は $CH_3$ である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項34】

$M$ は結合である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項35】

40

$X$ 及び $Y$ は、それぞれ独立して $CH$ 、 $C-R^7$ 、又は $N$ であり；そして  
 $R^7$ は $CH_3$ である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項36】

$Z$ は $N$ である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項37】

$R^5$ は、H、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルである、

50

請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 38】

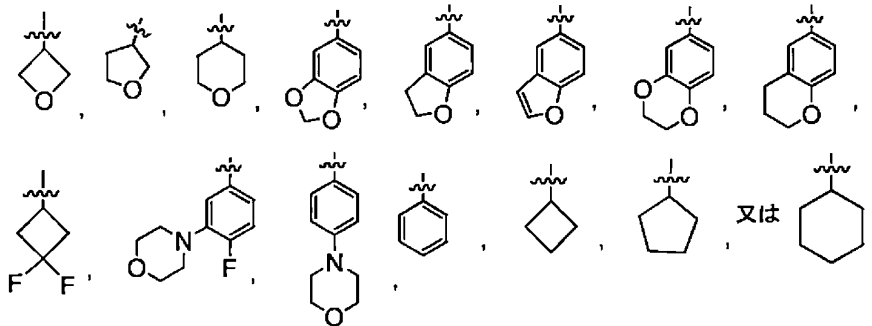
R<sup>6</sup> は H である、

請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 39】

R<sup>4</sup> は、以下、

【化 9】



10

20

であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは C<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され得る、

請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 40】

R<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該 C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

n は 1 であり；

R<sup>3</sup> は、H 又は C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

M は、結合又は NH であり；

X 及び Y は、それぞれ独立して CH、C-R<sup>7</sup>、又は N であり；

Z は、CH 又は N であり；

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又は OC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup> は H であり；

R<sup>7</sup> は C<sub>1-6</sub>アルキルであり；そして

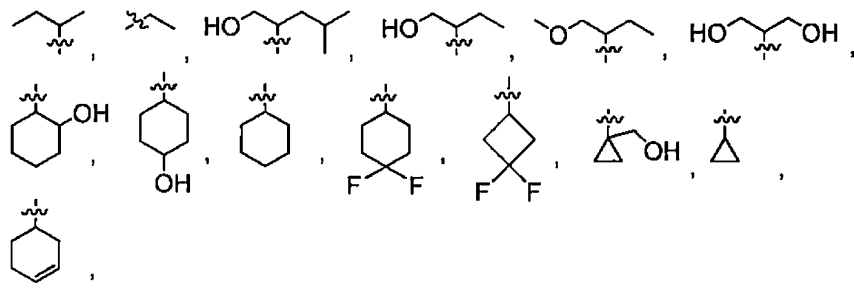
R<sup>4</sup> は、以下、

30

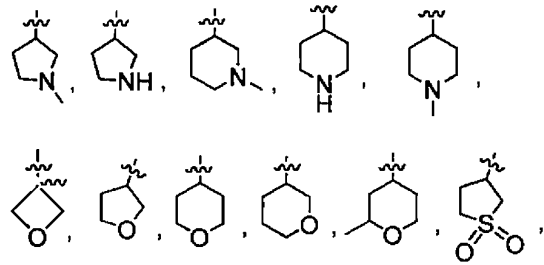
40



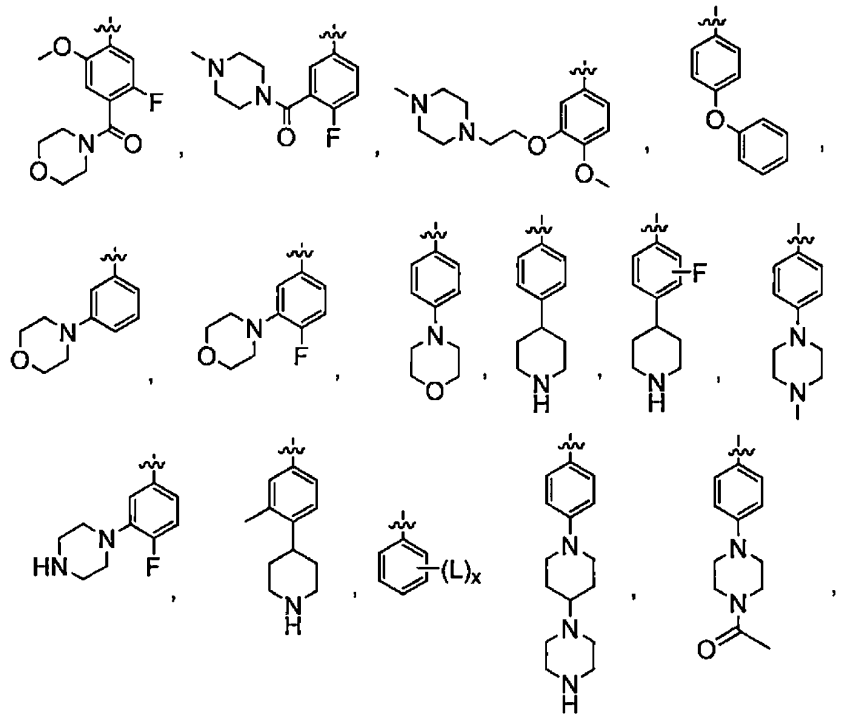
【化 1 0 - 1】



10



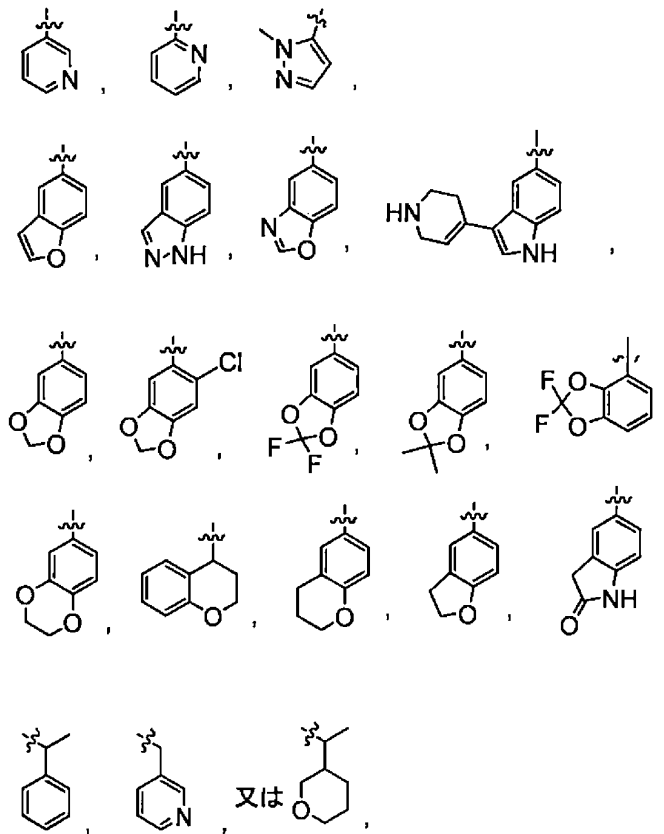
20



30

40

## 【化 10 - 2】



10

20

であり、

ここで各Lは、ハロゲン、CN、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $-NHC_{1-6}$ アルキル、又は $-O-C_{1-6}$ アルキル $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から独立に選択され、xは0、1、2、又は3

30

である、  
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項41】

$R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは1であり；

$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり、

YはNであり；

ZはNであり；

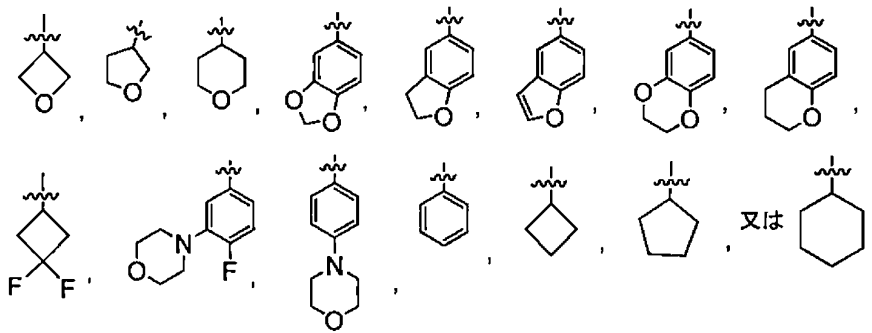
$R^5$ は、H、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、以下、

40

## 【化 1 1】



10

であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換され得る、

請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項42】

$R^1$ は、フェニル又はチエニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、 $-C_{1-6}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されており；

$n$ は1であり；

$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり、

YはNであり；

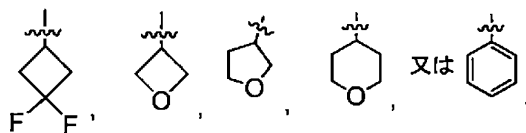
ZはNであり；

$R^5$ は $CH_3$ であり；

$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、以下、

## 【化 1 2】



である、

請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

## 【請求項43】

$R^1$ は、フェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $CH_3$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2C(O)CH_3$ 、 $CH_2C(O)CH_2CH_3$ 、 $CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $C(CH_3)_2OH$ 、又は $CH_2NH_2$ から選択される1~3個の置換基で置換されており；

$n$ は1であり；

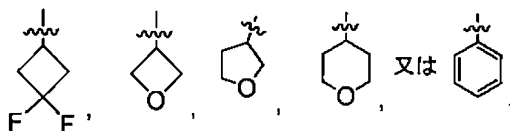
$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

40

50

XはCHであり、  
 YはNであり；  
 ZはNであり；  
 R<sup>5</sup>はCH<sub>3</sub>であり；  
 R<sup>6</sup>はHであり；そして  
 R<sup>4</sup>は、以下、  
 【化13】



10

である、

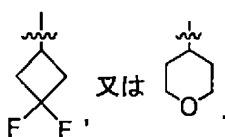
請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項44】

R<sup>1</sup>はフェニルであり、これは、F、Cl、CH<sub>2</sub>OH、又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており、かつ少なくとも1つのオルト位は置換されており；  
 nは1であり；  
 R<sup>3</sup>はHであり；  
 Mは結合であり；  
 XはCHであり、  
 YはNであり；  
 ZはNであり；  
 R<sup>5</sup>はCH<sub>3</sub>であり；  
 R<sup>6</sup>はHであり；そして  
 R<sup>4</sup>は、以下、

20

【化14】



30

である、

請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項45】

R<sup>1</sup>はフェニルであり、これは、F、Cl、CH<sub>2</sub>OH、又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており、かつ少なくとも1つのオルト位はCH<sub>2</sub>OH又はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>で置換されており；  
 nは1であり；  
 R<sup>3</sup>はHであり；  
 Mは結合であり；  
 XはCHであり、  
 YはNであり；  
 ZはNであり；  
 R<sup>5</sup>はCH<sub>3</sub>であり；

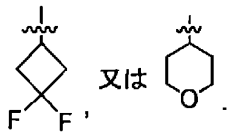
40

50

R<sup>6</sup>はHであり；そして

R<sup>4</sup>は、以下、

【化15】



である、

請求項29に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項46】

前記化合物が実質的に純粋な立体異性体である、請求項29に記載の化合物。

【請求項47】

塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩である、請求項29に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項48】

以下：

1 - (3 - クロロベンジル) - 3 - (1 - (2 - ((2 - クロロフェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)尿素； 20

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (2 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (2 - (2 - ヒドロキシエチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド； 30

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

(S) - N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (2 - ((3,3 - ジフルオロシクロプロチル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - N - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド； 40

1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - (2 - (アミノメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

N - ((3 - (ヒドロキシメチル)チオフエン - 2 - イル)メチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) 50

- 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - ( アミノメチル ) - 3 - クロロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( 3 - ( アミノメチル ) チオフェン - 2 - イル ) メチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( ( 6 - クロロピリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- N - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 - シアノベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 , 4 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 - クロロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- ( S ) - N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メ

10

20

30

40

50

- チル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - N - ( 3 - メチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 10  
 N - ( 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - N - ( 3 - tert - ブチルベンジル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( ( 2 - クロロ - 5 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 20  
 N - ( 3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - メチルベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 30  
 N - ( 3 - クロロ - 2 - ヒドロキシエチルベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 N - ( 2 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 ( R ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 2 - ( ( 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 40  
 ( S ) - N - ( 2 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;  
 2 - クロロ - 6 - ( ( 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド) メチル) ベンジルアセテート ;  
 ( S ) - 2 - クロロ - 6 - ( ( 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド) メチル) ベンジルアセテート ; 50

N - ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシメチルベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - 2 - クロロ - 6 - ( ( 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ) メチル ) ベンジルプロピオネート ; 又は

2 - クロロ - 6 - ( ( 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ) メチル ) ベンジルプロピオネート、

である、請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 49】

以下：

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 又は

N - ( 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシメチルベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

である、請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【請求項 50】

少なくとも 1 つの請求項 29 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体とを、含有する組成物。

【請求項 51】

追加の治療薬をさらに含有する、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

E R K 1 / 2 を阻害することにより治療可能な症状を治療するための、少なくとも 1 つ

10

20

30

40

50



の請求項 29 に記載の化合物の治療上有効量を含む医薬組成物。

【請求項 53】

前記症状が、前立腺、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚の癌、又は白血病又はリンパ腫である、請求項 52 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本出願は、2015年6月15日に提出された米国仮特許出願第62/175,756号の優先権を主張し、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、ERK1及びERK2の阻害剤として有用な新規複素環式化合物に関する。本発明はさらに、そのような化合物を含む組成物、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

ERK1及びERK2(まとめて「ERK1/2」と称する)は、特にRas-Raf-20  
-MEK-ERKシグナル伝達経路に参与するタンパク質-セリン/スレオニンキナーゼであり、この経路は、時にマイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路と記載される。この経路は、細胞増殖、生存、接着、サイクル進行、遊走、分化、代謝、及び転写の1つ以上を含む多くの基本的な細胞プロセスの調節に中心的な役割を果たすと考えられている。MAPK経路の活性化は、肺癌、結腸癌、膵臓癌、腎癌、及び卵巣癌を含む多くのタイプの腫瘍で報告されている。従って、活性化を低下させ得る物質は、治療法の可能性があり興味深い。

【0004】

ERK1/2は、スレオニン残基及びチロシン残基の両方のリン酸化、すなわちTyr  
204/187及びThr202/185でのリン酸化を介して、MEKにより活性化され  
30  
ると考えられる。いったん活性化されるとERK1/2は、100を超える基質のセリン/スレオニン残基のリン酸化を触媒し、細胞の成長、増殖、生存、血管形成、及び分化(全て癌の表現型の特徴である)に関連する細胞質タンパク質及び核タンパク質の両方を活性化する。すなわち、腫瘍増殖を阻害する方法としてERKを標的として、ERK1/2阻害剤を開発及び使用することが有益であり得る。

【0005】

さらにERK阻害剤は、他のMAPK阻害剤と組み合わせて有用性を有することができる。最近研究者らは、小分子阻害剤によるMEK及びERKの二重阻害が相乗的であり、MEK阻害剤に対する獲得耐性を克服するように作用することを報告した。Hatzivassiliou et al., ERK Inhibition Overcomes Acquired Resistance to MEK Inhibition, Mol.  
40  
Cancer Ther. 2012, 11, 1143-1154を参照。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

小分子ERK阻害剤は、米国特許第6,743,941号、米国特許第8,546,404号、及びRen et al., Discovery of Highly Potent, Selective and Efficacious Small Molecule Inhibitors of ERK1/2, J. Med. Chem., 2015, 58(4), 1976-1991などの文献に報告されている。少数のERK阻害剤(例えば、BVD-523及びGDC-0994)は臨床開発の早期段階にある。しかし、後期臨床試験段階に進んでいると報告されているERK阻害剤はない。従って、癌の治療のための改善された有効なERK1/2阻  
50

害剤の開発が引き続き必要とされている。

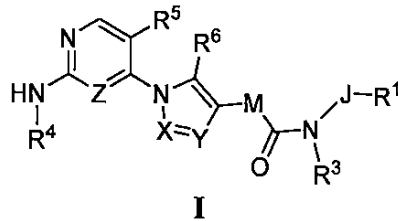
【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は、式(I)：

【0008】

【化1】



10

の化合物、その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を対象とし、式中、

R<sup>1</sup>は、非置換若しくは置換C<sub>6-12</sub>アリール、又は非置換若しくは置換5～10員ヘテロアリールであり；

Jは、-C(R<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-から選択されるリンカー基であり；

20

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリール)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか又は置換されており；

30

又は、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>2</sup>とR<sup>8</sup>の両方が結合しているC原子と一緒に結合して、3～10員のシクロアルキル又は4～10員のヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリル環は、置換されていないか又は置換されており；

nは0～6であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立して、CH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

Zは、CH又はNであり；

40

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又は-O-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；そして

R<sup>4</sup>は、非置換若しくは置換C<sub>1-6</sub>アルキル、非置換若しくは置換C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、非置換若しくは置換C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、非置換若しくは置換4～10員ヘテロシクリル、非置換若しくは置換フェニル、非置換若しくは置換5～10員ヘテロアリール、非置換若しくは置換-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、非置換若しくは置

50

換 - C<sub>1-6</sub>アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール)、又は非置換若しくは置換 - C<sub>1-6</sub>アルキル - フェニルである。

【0009】

本発明はさらに、式(I)の化合物、及びその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を対象とし、式中：

R<sup>1</sup>は、フェニル又は5 ~ 10員ヘテロアリールであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5 ~ 6員ヘテロアリール)から選択される1 ~ 3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されており；

Jは、-C(R<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5 ~ 6員ヘテロアリール)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されており；

又は、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>2</sup>とR<sup>8</sup>の両方が結合しているC原子と一緒に結合して、3 ~ 10員のシクロアルキル又は4 ~ 10員のヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されており；

nは0 ~ 6であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1 ~ 5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立して、CH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1 ~ 5個のハロゲンで置換されており；

Zは、CH又はNであり；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はOC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1 ~ 5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1 ~ 5個のハロゲンで置換されており；そして

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(5 ~ 6員ヘテロアリール)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4 ~ 6員ヘテロシクリル)、5 ~ 10員ヘテロアリール、4 ~ 10員ヘテロシクリル、

又はフェニルであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4～6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $(4～6$ 員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル(alknyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

10

## 【0010】

本発明はさらに、式(I)の化合物、及びその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を対象とし、式中：

$R^1$ は、フェニル又はチエニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはCNから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、ここで $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又は1～3個のハロゲンで置換されており；

Jは $-CH(R^2)-$ であり；

$R^2$ は、H、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル- $(4～6$ 員ヘテロシクリル)、又は $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル- $(5～6$ 員ヘテロアリール)であり；

20

$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはCH又はNであり；

ZはNであり；

$R^5$ は、H、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

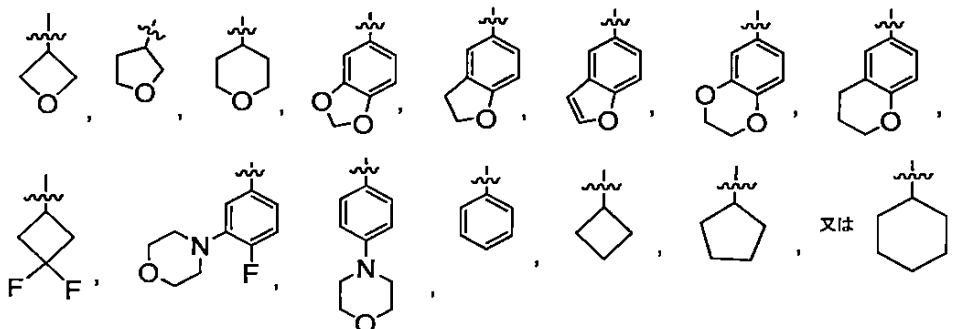
$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、

30

## 【0011】

## 【化2】



40

であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0012】

本発明はさらに、以下：

(S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ))-5-

50

メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

【 0 0 1 3 】

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] ジオキシン - 6 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( ( S ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( クロマン - 6 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

【 0 0 1 4 】

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (チオフェン - 2 - イル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

【0015】

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - ((1 H - ピロール - 2 - イル)メチル)アミノ) - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (メチルアミノ)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド; 及び

N - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を対象とする。

【0016】

本発明はさらに、請求項1に記載の化合物の薬学的に許容される塩であって、

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩; 及び

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩、から選択される塩を対象とする。

【0017】

本発明はさらに、そのような化合物を含有する組成物に、及びERK1/2を阻害することによって治療可能な症状を治療する場合のその使用方法に関する。

【0018】

10

20

30

40

50

一実施態様において前記症状は、前立腺、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚の癌、又は白血病又はリンパ腫である。

【発明を実施するための形態】

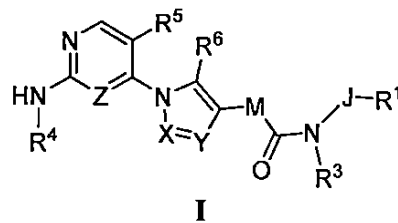
【0019】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式(I)：

【0020】

【化3】



10

のERK1及びERK2の新規阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ

20

、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を提供し、式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又は5～10員ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリアル)から選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；

30

Jは、-C(R<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-から選択されるリンカー基であり；

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリアル)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；

40

又は、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、及びR<sup>2</sup>とR<sup>8</sup>の両方が結合しているC原子は一緒に結合して、3～10員のシクロアルキル又は4～10員のヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリル環は、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若

50

しくはC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは0~6であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立して、CH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

Zは、CH又はNであり；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はOC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されており；そして

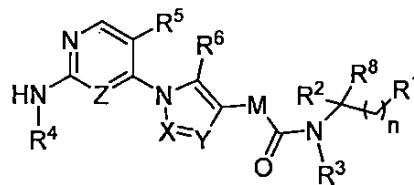
R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(5~6員ヘテロアリール)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、4~10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5~10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、4~6員ヘテロシクリル、-C(O)-(4~6員ヘテロシクリル)、-O-フェニル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルキニル(alknyl)、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、又はヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくは4~6員ヘテロシクリルから選択される1~3個の置換基で置換されている。

【0021】

一実施態様において本発明は、式(II)

【0022】

【化4】



II

のERK1及びERK2の新規阻害剤又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体、を提供し、式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又は5~10員ヘテロアリールであり、これは置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、又は-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アル

10

20

30

40

50



キル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び / 又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、若しくはアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

n は 0 ~ 6 であり；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - O -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - N - ( $C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub>、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル - OH、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH - C(O) -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - O - C(O) -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{0-6}$  アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクリル)、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、又は  $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{0-6}$  アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) であり、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、若しくはアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

$R^8$  は、H 又は  $C_{1-6}$  アルキルであり；

あるいは、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び  $R^2$  と  $R^8$  の両方が結合している C 原子は一緒に結合して、3 ~ 10 員のシクロアルキル又は 4 ~ 10 員のヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくは  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

$R^3$  は、H 又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

M は、結合又は NH であり；

X 及び Y は、それぞれ独立して、CH、 $C - R^7$ 、又は N であり；

Z は、CH 又は N であり；

$R^5$  は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、又は  $-O - C_{1-6}$  アルキルであり、ここで  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^6$  は、H 又は  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されており；

$R^7$  は  $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 5 個のハロゲンで置換されおり；そして

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$  アルキル - フェニル、 $-C_{1-6}$  アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール)、 $-C_{1-6}$  アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクリル)、4 若しくは 10 員ヘテロシクリル、フェニル、又は 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - N - (C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、 $-O - C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、 $-O - C_{1-6}$  アルキル - NH - ( $C_{1-6}$  アルキル)、 $-O - C_{1-6}$  アルキル - N ( $C_{1-6}$  アルキル)<sub>2</sub>、4 ~ 6員ヘテロシクリル、 $-C(O) - (4 ~ 6員ヘテロシクリル)$ 、 $-O - \text{フェニル}$ 、 $-O - C_{1-6}$  アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル (alknyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシル、又はヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - C_{1-6}$  アルキル、若しくは 4 ~ 6員ヘテロシクリルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。

### 【0023】

一実施態様において、式 (II) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物

、水和物、若しくは立体異性体 [ 式中、

$R^1$  は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CN$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

$n$  は 0 ~ 1 であり；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、アミノ $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $O - C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $N - (C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{1-6}$  アルキル -  $OH$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C(O) - C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $O - C(O) - C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{0-6}$  アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクリル)、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、又は $-C_{1-6}$  アルキル -  $NH - C_{0-6}$  アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアール) であり、ここで当該 $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

$R^8$  は、 $H$  又は $C_{1-6}$  アルキルであり；

あるいは、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び $R^2$ と $R^8$ の両方が結合している $C$ 原子は一緒に結合して、3 ~ 6 員のシクロアルキル又は 4 ~ 6 員ヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくは $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

$R^3$  は、 $H$  又は $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されており；

$M$  は、結合又は $NH$ であり；

$X$  及び $Y$  は、それぞれ独立して、 $CH$ 、 $C - R^7$ 、又は $N$ であり；

$Z$  は、 $CH$  又は $N$ であり；

$R^5$  は、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、又は $-O - C_{1-6}$  アルキルであり、ここで $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されており；

$R^6$  は、 $H$  又は $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されており；

$R^7$  は $C_{1-6}$  アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか又は 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されおり；そして

$R^4$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{4-10}$  シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$  アルキル - フェニル、 $-C_{1-6}$  アルキル - (5 ~ 6 員ヘテロアール)、 $-C_{1-6}$  アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクリル)、4 若しくは 10 員ヘテロシクリル、フェニル、又は 5 ~ 10 員ヘテロアールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、 $CN$ 、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C(O) - NH - C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - N - (C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、 $-O - C_{1-6}$  アルキル -  $NH_2$ 、 $-O - C_{1-6}$  アルキル -  $NH - (C_{1-6}$  アルキル)、 $-O - C_{1-6}$  アルキル -  $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ 、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $-C(O) - (4 ~ 6$  員ヘテロシクリル)、 $-O -$  フェニル、 $-O - C_{1-6}$  アルキル - (4 ~ 6 員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルキニル (alknyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$  アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - C_{1-6}$  アルキル、若しくは 4 ~ 6 員ヘテロシクリルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている ]。

【 0 0 2 4 】

10

20

30

40

50

—実施態様において、 $R^1$ は、非置換若しくは置換 $C_{6-12}$ アリール、又は非置換若しくは置換5～10員ヘテロアリールである。—実施態様において、 $R^1$ は、フェニル、又はO、N、若しくはSから選択される1～2個の環ヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-  
 (4～6員ヘテロシクリル)、又は $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)から選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

10

【0025】

—実施態様において $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3  
 個の置換基で置換されている。—実施態様において $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、 $C_{1-3}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-3}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はFから選択される1～3個の置換基で置換されている。—実施態様において $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、CH<sub>3</sub>、 $-C(CH_3)_3$ 、CF<sub>3</sub>、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CN、又は $-C(CH_3)_2OH$ から選択される1～3個の置換基で置換されている。—  
 実施態様において $R^1$ は、フェニルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、CH<sub>3</sub>、 $-C(CH_3)_3$ 、CF<sub>3</sub>、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CN  
 、又は $-C(CH_3)_2OH$ から選択される1～3個の置換基で置換されている。

20

30

—実施態様においてnは0～6である。—実施態様においてnは0～2である。—実施態様においてnは0～1である。—実施態様においてnは0である。

【0026】

—実施態様において、 $R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-  
 (4～6員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-  
 (5～6員ヘテロアリール)であり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、NH<sub>2</sub>、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；そして $R^8$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルである。

40

【0027】

—実施態様において、 $R^2$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル、アミノ $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル-O- $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル-NH- $C_{1-3}$ アルキル、

50

ル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-N-(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-O-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{0-3}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、又は $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{0-3}$ アルキル $-(5\sim 6$ 員ヘテロアリール)であり、ここで当該 $C_{1-3}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており； $R^8$ は、H又は $C_{1-3}$ アルキルである。

10

【0028】

一実施態様において、 $R^2$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル、アミノ $C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{1-3}$ アルキル $-OH$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{0-3}$ アルキル $-(4\sim 6$ 員ヘテロシクリル)、又は $-C_{1-3}$ アルキル $-NH-C_{0-3}$ アルキル $-(5\sim 6$ 員ヘテロアリール)であり； $R^8$ はHである。一実施態様において $R^2$ は、 $CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2OC(O)CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH-$ (テトラヒドロ-2H-ピラン)、又は $-CH_2NHCH_2-$ (ピロール)であり； $R^8$ はHである。一実施態様において $R^2$ は、 $CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH-$ (テトラヒドロ-2H-ピラン)、又は $-CH_2NHCH_2-$ (ピロール)であり； $R^8$ はHである。一実施態様において $R^2$ は、 $-CH_2OH$ 又は $-CH_2NH_2$ であり； $R^8$ はHである。

20

【0029】

別の実施態様において、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び $R^2$ と $R^8$ の両方が結合しているC原子と一緒に結合して、3~6員のシクロアルキル又は4~6員ヘテロシクリル環を形成し、ここで当該シクロアルキル又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくは $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び $R^2$ と $R^8$ の両方が結合しているC原子と一緒に結合して、3~6員のシクロアルキルを形成し、これは、置換されていないか、又はヒドロキシルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^2$ 、 $R^8$ 、及び $R^2$ と $R^8$ の両方が結合しているC原子と一緒に結合してシクロブチルを形成し、これは、置換されていないか又はヒドロキシルで置換されている。

30

【0030】

一実施態様において、 $R^3$ はH又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^3$ はH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~3個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^3$ はH又は $CH_3$ である。

40

【0031】

一実施態様において、Mは結合又はNHである。一実施態様において、Mは結合である。

【0032】

一実施態様において、X及びYはそれぞれ独立してCH、 $C-R^7$ 、又はNである。一実施態様においてXは、CH、 $C-CH_3$ 、又はNである。一実施態様において、XはCHである。一実施態様においてYは、CH、 $C-CH_3$ 、又はNである。一実施態様において、YはNである。

【0033】

一実施態様において、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換

50

されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている。－実施態様において、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキルである。－実施態様において、 $R^7$ は $CH_3$ である。

## 【0034】

－実施態様において、ZはCH又はNである。－実施態様において、ZはNである。

## 【0035】

－実施態様において $R^5$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、又はO- $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている。－実施態様において $R^5$ は、H、Cl、F、 $C_{1-3}$ アルキル、又は-O- $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで $C_{1-3}$ アルキルは、置換されていないか又は1～3個のハロゲンで置換されている。－実施態様において、 $R^5$ は、H、Cl、F、 $CH_3$ 、又は-O $CH_3$ である。

10

## 【0036】

－実施態様において、 $R^6$ はH又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている。－実施態様において、 $R^6$ はH又は $CH_3$ である。－実施態様において、 $R^6$ はHである。

## 【0037】

－実施態様において、 $R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、- $C_{1-6}$ アルキル-フェニル、- $C_{1-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリアル)、- $C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、4若しくは10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5～10員ヘテロアリアルであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリアル、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、-C(O)- $NH_2$ 、-C(O)-NH- $C_{1-6}$ アルキル、-C(O)-N-( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、-O- $C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、-O- $C_{1-6}$ アルキル-NH-( $C_{1-6}$ アルキル)、-O- $C_{1-6}$ アルキル-N( $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4～6員ヘテロシクリル、-C(O)-(4～6員ヘテロシクリル)、-O-フェニル、-O- $C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル(alkynyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

20

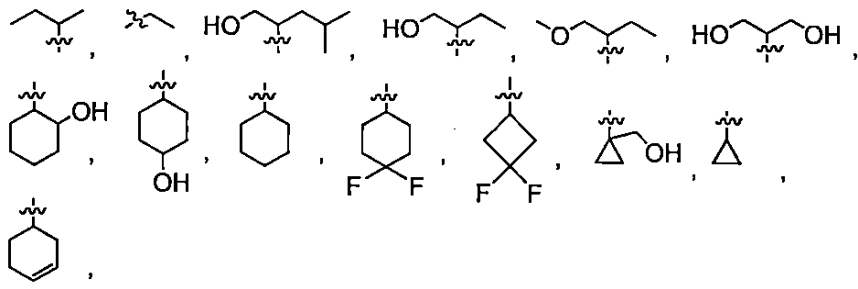
30

## 【0038】

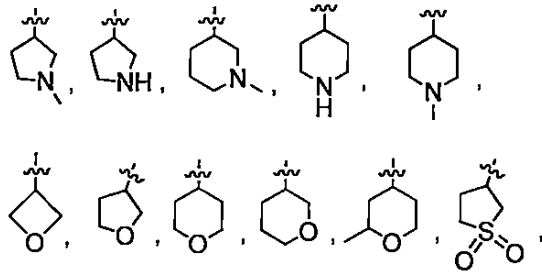
－実施態様において、 $R^4$ は、以下、

## 【0039】

【化5 - 1】

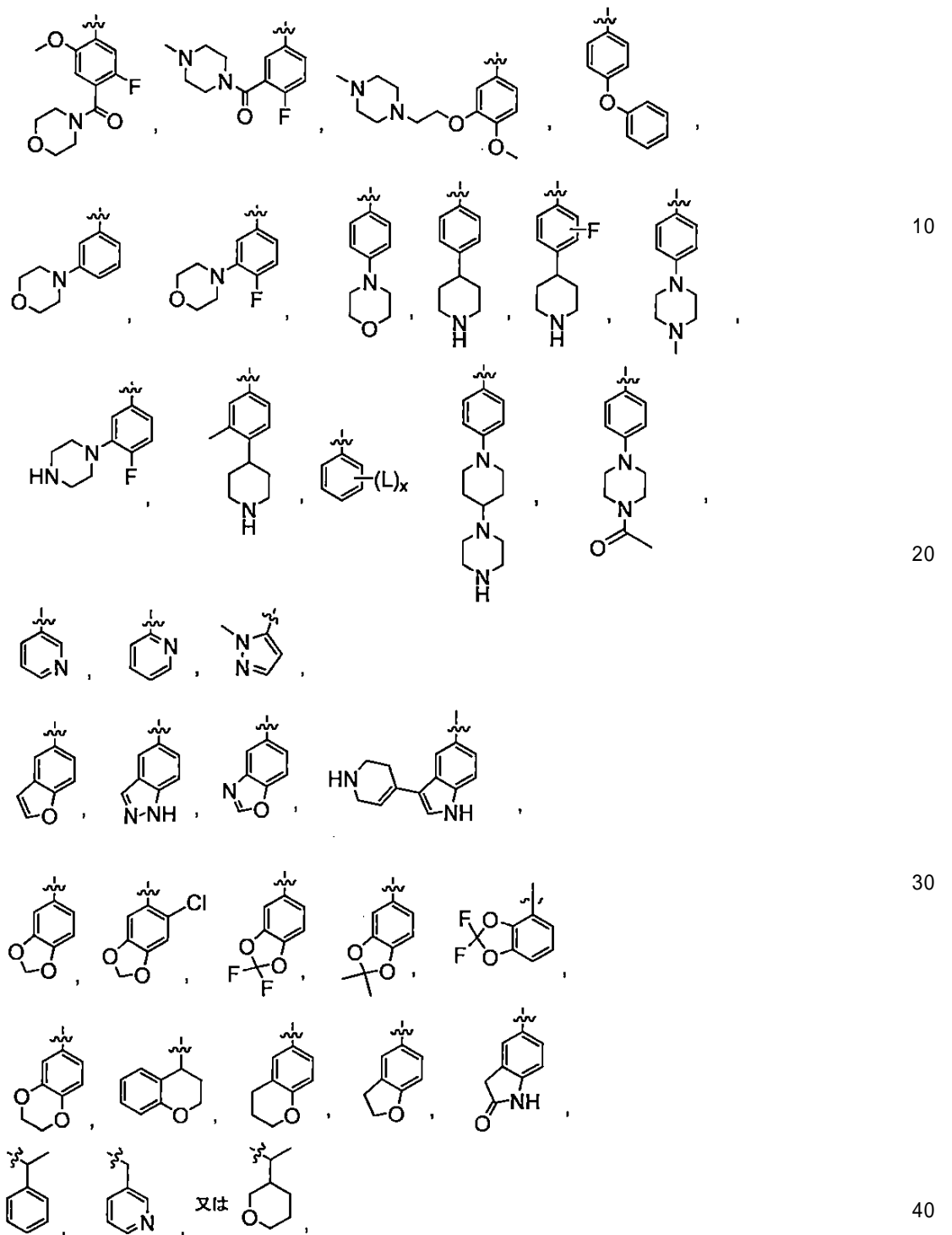


10



20

## 【化5-2】



であり、

ここで、各Lは独立して、ハロゲン、CN、C<sub>2-6</sub>アルキニル (alknyl)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、-C(O)NHC<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)NH(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NHC<sub>1-6</sub>アルキル、又は-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択され、xは0、1、2、又は3である。

## 【0040】

一実施態様において、R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、これは、置換されていないか、又はヒドロキシル若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシルから選択される1~3個の置換基で置換されて

10

20

30

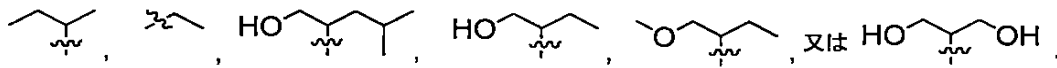
40

50

いる。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

【0041】

【化6】



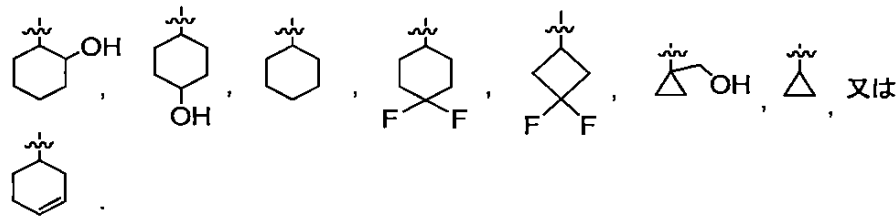
である。

【0042】

一実施態様において、 $R^4$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル又は $C_{4-10}$ シクロアルケニルであり、これは置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくはヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は $C_{3-6}$ シクロアルキル又は $C_{4-6}$ シクロアルケニルであり、これは置換されていないか、又はヒドロキシル、F、Cl、若しくはヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、

【0043】

【化7】



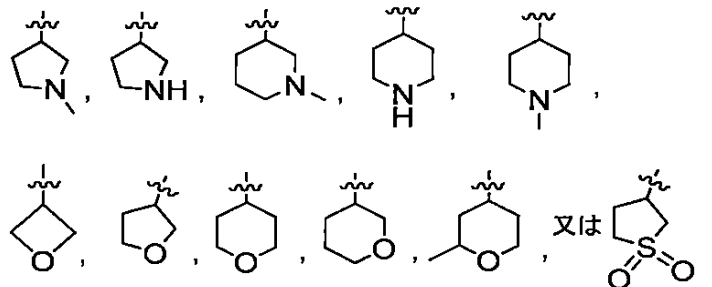
である。

【0044】

一実施態様において、 $R^4$ は、O、N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ から選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む4~10員の単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、これは置換されていないか、又は $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、O、N、又は $S(=O)_2$ から選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む4~6員の単環式ヘテロシクリルであり、これは置換されていないか、又は $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

【0045】

【化8】



である。

【0046】

10

20

30

40

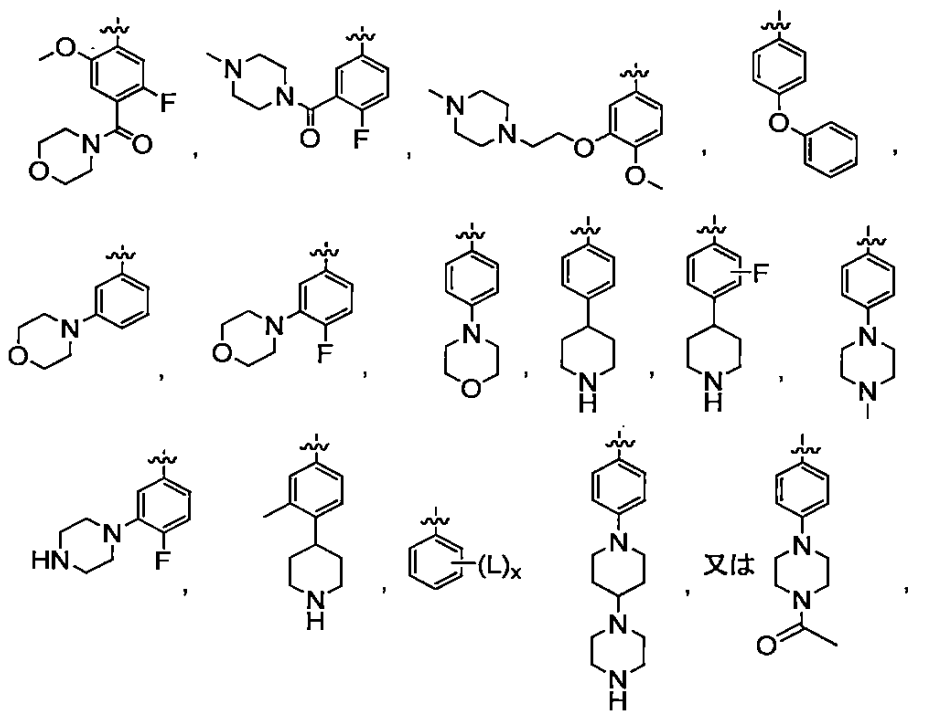
50



一実施態様において、 $R^4$ はフェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $CN$ 、 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4~6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4~6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-(4~6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4~6員ヘテロシクリルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

【0047】

【化9】



であり、

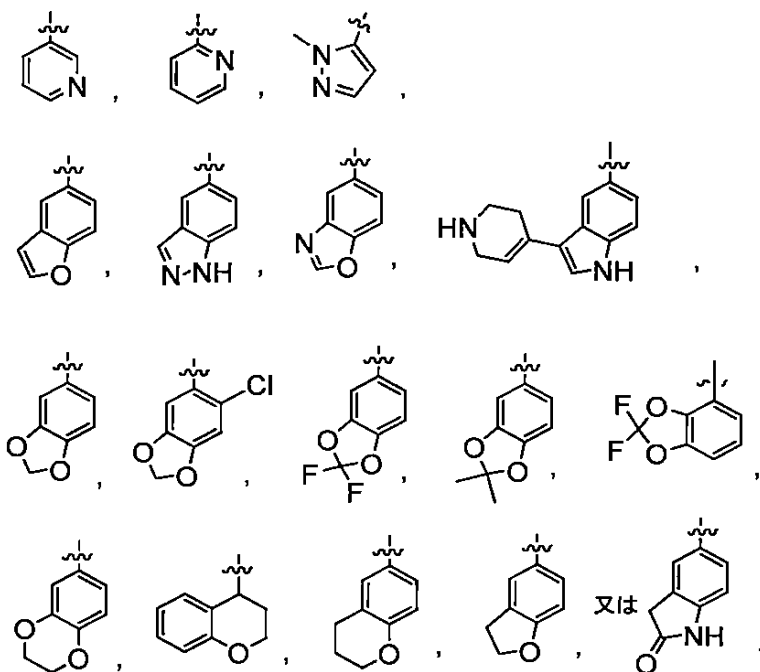
ここで各Lは、独立して、ハロゲン、 $CN$ 、 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、又は $C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択され、 $n$ は0、1、2、又は3である。一実施態様において、各Lは独立して、F、Cl、 $CN$ 、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-C(O)N(CH_3)_2$ から選択され、 $x$ は0、1、2、又は3である。

【0048】

一実施態様において、 $R^4$ は、N、O、 $C(=O)$ 、又はSから選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む5員若しくは10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリールであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{4-6}$ シクロアルケニルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、N又はOから選択される1~2個の環ヘテロ原子を含む5員又は6員の単環式ヘテロアリールであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $CH_3$ から選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

【0049】

【化10】



10

20

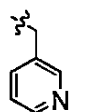
である。

【0050】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は - C<sub>1-6</sub>アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリール) であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【0051】

【化11】



30

である。

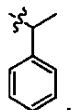
【0052】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は - C<sub>1-6</sub>アルキル - フェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。一実施態様において、R<sup>4</sup>は - CH<sub>2</sub> - フェニルであり、これは置換されていないか、又は CH<sub>3</sub>で置換されている。一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

40

【0053】

【化12】



である。

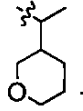
50

【0054】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は - C<sub>1-6</sub>アルキル - (4 ~ 6員ヘテロシクリル)であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されている。一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【0055】

【化13】



10

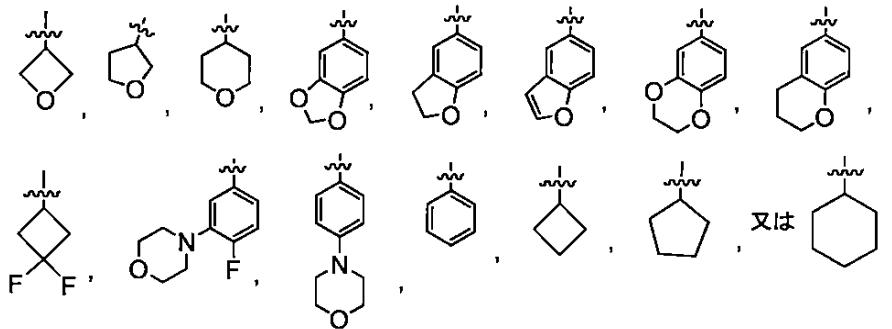
である。

【0056】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【0057】

【化14】



20

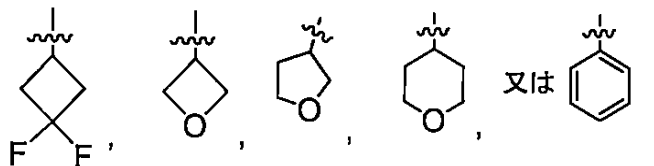
である。

【0058】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【0059】

【化15】



40

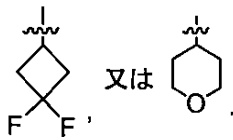
である。

【0060】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【0061】

## 【化 1 6】



である。

## 【 0 0 6 2】

10

—実施態様において、式 ( I I ) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体 [ 式中、

$R^1$  は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、CN、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル。若しくはアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；

$n$  は 0 であり；

$R^2$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、アミノ  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{0-6}$  アルキル - ( 4 ~ 6 員ヘテロシクリル )、 $-C(O) - NH_2$ 、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル - OH、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル -  $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{1-6}$  アルキル、 $-C(O) - NH - C_{1-6}$  アルキル - 、 $-C(O) - N(C_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、又は  $-C_{1-6}$  アルキル - NH -  $C_{0-6}$  アルキル - ( 5 ~ 6 員ヘテロアリール ) であり、ここで当該  $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ  $C_{1-6}$  アルキル、若しくはアミノ  $C_{1-6}$  アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており；そして

20

$R^8$  は H であり；

$R^3$  は H であり；

M は結合であり；

X は CH であり；

Y は CH 又は N であり；

Z は N であり；

$R^5$  は、H、ハロゲン、又は  $C_{1-6}$  アルキルであり；

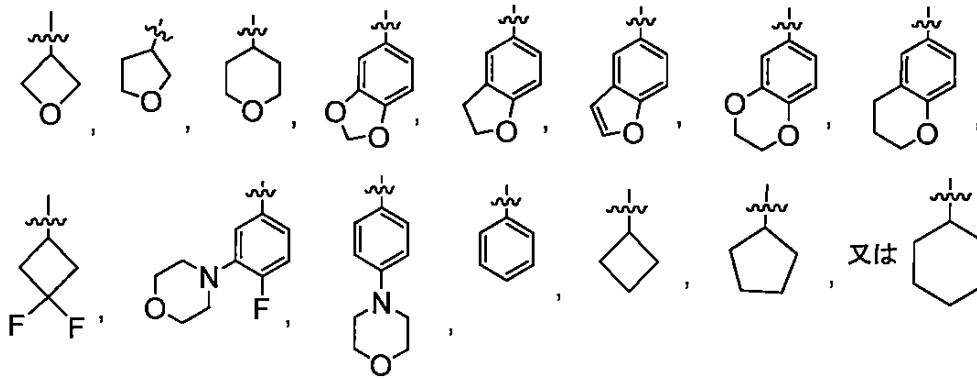
$R^6$  は H であり；そして

$R^4$  は、

30

## 【 0 0 6 3】

## 【化17】



10

であり、

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい]。

## 【0064】

一実施態様において、式(II)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

20

$R^1$ は、フェニル又はチエニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル。若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3個の置換基で置換されており；

$n$ は0であり；

$R^2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル-、 $-C(O)-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)であり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；そして

30

$R^8$ はHであり；

$R^3$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはCH又はNであり；

ZはNであり；

40

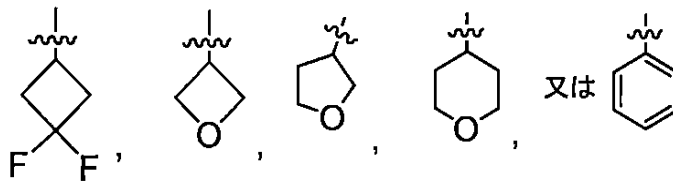
$R^5$ は、H、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、

## 【0065】

## 【化18】



であり、

10

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい]。

## 【0066】

一実施態様において、式(II)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

$R^1$ は、フェニルであり、これは、置換されていないか、又はF又はClから選択される1～3個の置換基で置換されており；

$n$ は0であり；

$R^2$ は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH(CH_3)$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH-$ (テトラヒドロ-2H-ピラン)、又は $-CH_2NH-CH_2-$ (1H-ピロール)であり；そして

20

$R^3$ はHであり；

$R^4$ はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

ZはNであり；

$R^5$ は $CH_3$ であり；

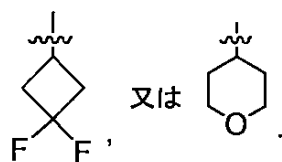
$R^6$ はHであり；そして

$R^4$ は、

30

## 【0067】

## 【化19】



である。

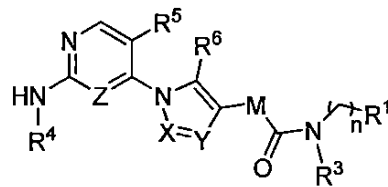
40

## 【0068】

ある態様において、本発明は、式(III)：

## 【0069】

【化20】



III

10

のERK1及びERK2の新規阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を提供し、式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで当該フェニル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、又は-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており；

20

nは0～6であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

Mは、結合又はNHであり；

30

X及びYは、それぞれ独立して、CH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

Zは、CH又はNであり；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されおり；そして

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、4～10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、-C(O)-(4～6員ヘテロシクリル)、-O-フェニル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルキニル(alknyl)、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、又はヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、

40

50

C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0070】

一実施態様において、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、又はアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1～3個の置換基で置換されており；

nは1～2であり；

R<sup>3</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又は1～3個のハロゲンで置換されており；

Mは結合又はNHであり；

X及びYは、それぞれ独立して、CH、C-R<sup>7</sup>、又はNであり；

ZはCH又はNであり；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、又はO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここでC<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又は1～3個のハロゲンで置換されており；

R<sup>6</sup>は、H又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又は1～3個のハロゲンで置換されており；

R<sup>7</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキルであり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又は1～3個のハロゲンで置換されており；そして

R<sup>4</sup>は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>4-10</sub>シクロアルケニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-フェニル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、4若しくは10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、-C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH<sub>2</sub>、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-(C<sub>1-6</sub>アルキル)、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、-C(O)-(4～6員ヘテロシクリル)、-O-フェニル、-O-C<sub>1-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルキニル(alknyl)、ヒドロキシル、C<sub>1-6</sub>アルコキシル、又はヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている]。

【0071】

一実施態様において、R<sup>1</sup>は、非置換若しくは置換C<sub>6-12</sub>アリール、又は非置換若しくは置換5～10員ヘテロアリールである。一実施態様において、R<sup>1</sup>は、フェニル、又はO、N、若しくはSから選択される1～2個の環ヘテロ原子を含む5～6員ヘテロアリールであり、ここで当該フェニル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル、アミノC<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-OH、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-O-C(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、-C<sub>1-6</sub>アルキル-NH-C<sub>0-6</sub>アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、C(O)-NH<sub>2</sub>、-C(O)-NH-C<sub>1-6</sub>アルキル、又は-C(O)-N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており、ここで当該

10

20

30

40

50



$C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $CN$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、 $C_{1-3}$ アルキル、 $CN$ 、ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該 $C_{1-3}$ アルキルは、置換されていないか、又はFから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^1$ は、フェニル、ピリジル、チエニル、又はチアゾリルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、 $CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CN$ 、若しくは又は $-C(CH_3)_2OH$ から選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^1$ はフェニルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、 $CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2NH_2$ 、 $CN$ 、若しくは $-C(CH_3)_2OH$ から選択される1~3個の置換基で置換されている。

10

## 【0072】

20

一実施態様において、 $n$ は0~6である。一実施態様において、 $n$ は1~2である。一実施態様において、 $n$ は1である。

## 【0073】

一実施態様において、 $R^3$ はH又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^3$ はH又は $C_{1-3}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~3個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^3$ はH又は $CH_3$ である。

## 【0074】

一実施態様において、 $M$ は結合又はNHである。一実施態様において、 $M$ は結合である。

30

## 【0075】

一実施態様において、 $X$ 及び $Y$ はそれぞれ独立して、 $CH$ 、 $C-CR^7$ 、又はNである。一実施態様において $X$ は、 $CH$ 、 $C-CH_3$ 、又はNである。一実施態様において、 $X$ は $CH$ である。一実施態様において、 $Y$ は $CH$ 、 $C-CH_3$ 、又はNである。一実施態様において、 $Y$ はNである。

## 【0076】

一実施態様において、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキルである。一実施態様において、 $R^7$ は $CH_3$ である。

40

## 【0077】

一実施態様において、 $Z$ は $CH$ 又はNである。一実施態様において、 $Z$ はNである。

## 【0078】

一実施態様において、 $R^5$ は、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、又は $O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1~5個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^5$ は、H、Cl、F、 $C_{1-3}$ アルキル、又は $-O-C_{1-3}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-3}$ アルキルは、置換されていないか、又は1~3個のハロゲンで置換されている。一実施態様において、 $R^5$ は、H、Cl、F、 $CH_3$ 、又は $-OCH_3$ である。

## 【0079】

50

—実施態様において、 $R^6$ は、H又は $C_{1-6}$ アルキルであり、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキルは、置換されていないか又は1～5個のハロゲンで置換されている。—実施態様において、 $R^6$ はH又は $CH_3$ である。—実施態様において、 $R^6$ はHである。

【0080】

—実施態様において $R^4$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $C_{4-10}$ シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)、 $-C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、4又は10員ヘテロシクリル、フェニル、又は5～10員ヘテロアリールであり、ここで当該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、フェニル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルは、置換されていないか、又はハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4～6員ヘテロシクリル)$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル(alknyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

10

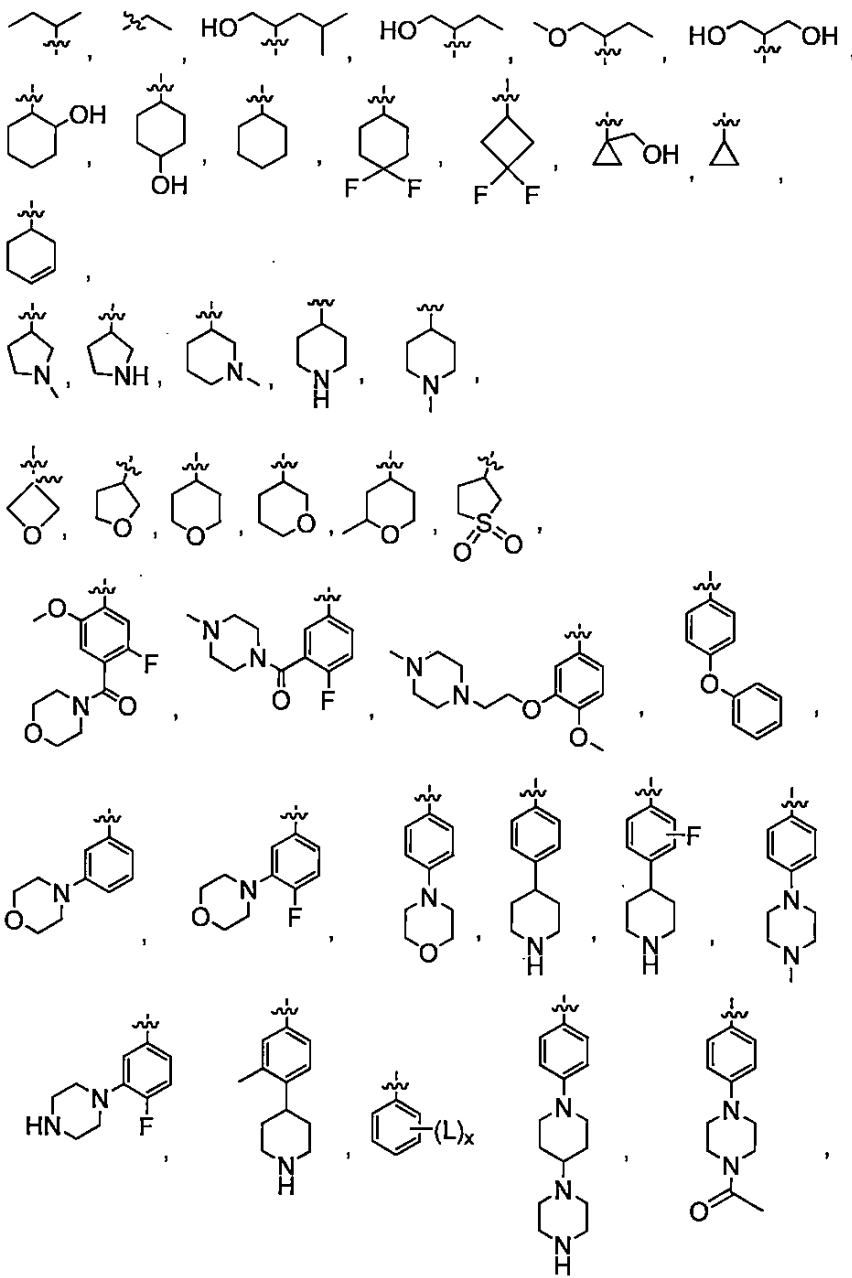
【0081】

—実施態様において、 $R^4$ は、以下、

20

【0082】

【化 2 1 - 1】

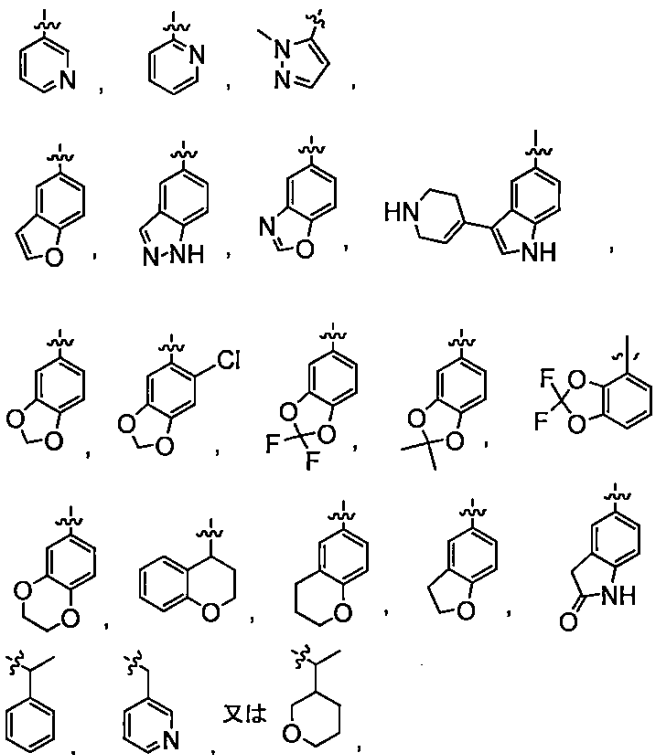


10

20

30

## 【化21-2】



10

20

であり、

ここで、各Lは独立して、ハロゲン、CN、 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $NHC_{1-6}$ アルキル、又は $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択され、xは、0、1、2、又は3である。

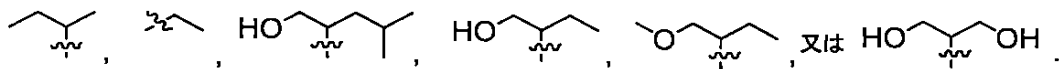
## 【0083】

一実施態様において、 $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキルであり、これは、置換されていないか、又はヒドロキシル若しくは $C_{1-6}$ アルコキシルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

30

## 【0084】

## 【化22】



である。

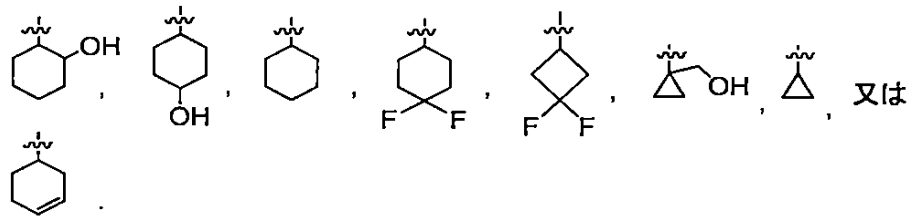
40

## 【0085】

一実施態様において、 $R^4$ は $C_{3-10}$ シクロアルキル又は $C_{4-10}$ シクロアルケニルであり、これは置換されていないか、又はヒドロキシル、ハロゲン、若しくはヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は $C_{3-6}$ シクロアルキル又は $C_{4-6}$ シクロアルケニルであり、これは置換されていないか、又はヒドロキシル、F、Cl、若しくはヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、

## 【0086】

## 【化23】



10

である。

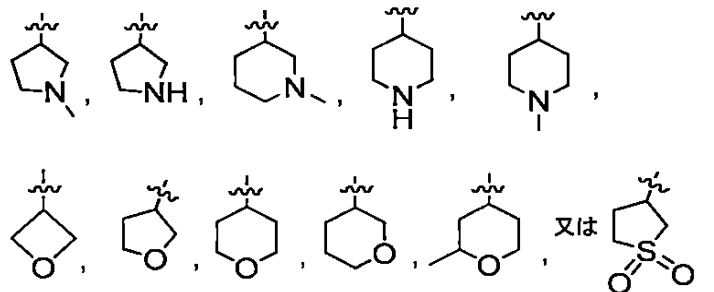
## 【0087】

一実施態様において $R^4$ は、O、N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ から選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む4~10員のヘテロシクリルであり、これは置換されていないか、又は $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されている。一実施態様において $R^4$ は、O、N、又は $S(=O)_2$ から選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む4~6員の単環式ヘテロシクリルであり、これは置換されていないか、又は $C_{1-3}$ アルキルから選択される1~2個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

## 【0088】

## 【化24】

20



30

である。

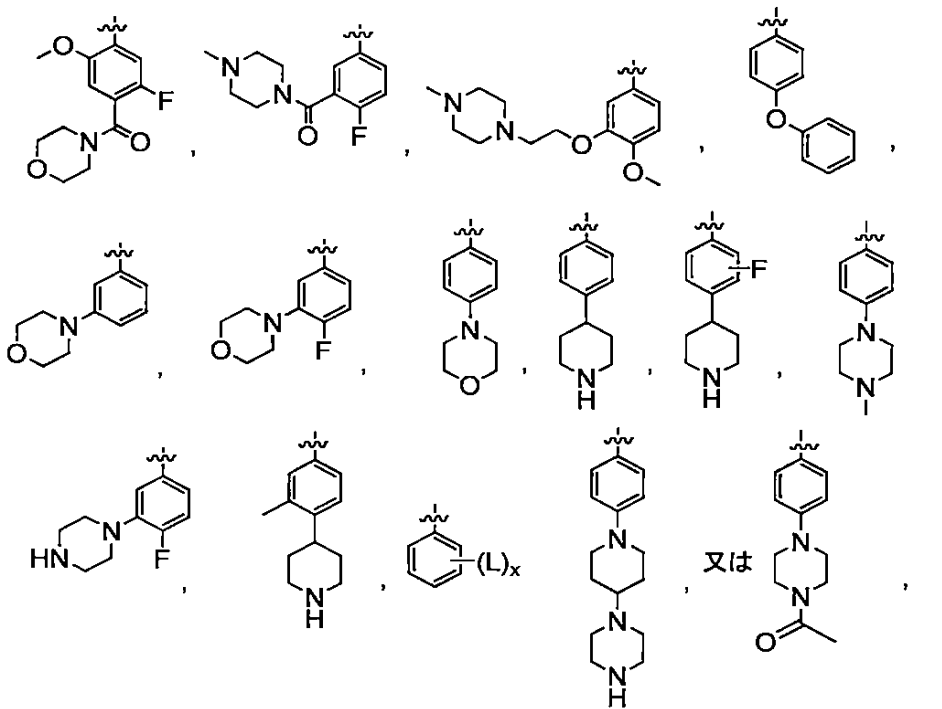
## 【0089】

一実施態様において、 $R^4$ はフェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{2-6}$ アルキニル (alknyl)、 $CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、4~6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4~6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O-$ フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $(4~6$ 員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4~6員ヘテロシクリルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

40

## 【0090】

## 【化25】



10

20

であり、

ここで各Lは、独立して、ハロゲン、CN、 $C_{2-6}$ アルキニル(alkynyl)、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、又は $C(O)NH(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ から選択され、nは0、1、2、又は3である。一実施態様において、各Lは独立して、F、Cl、CN、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-C(O)N(CH_3)_2$ から選択され、xは0、1、2、又は3である。

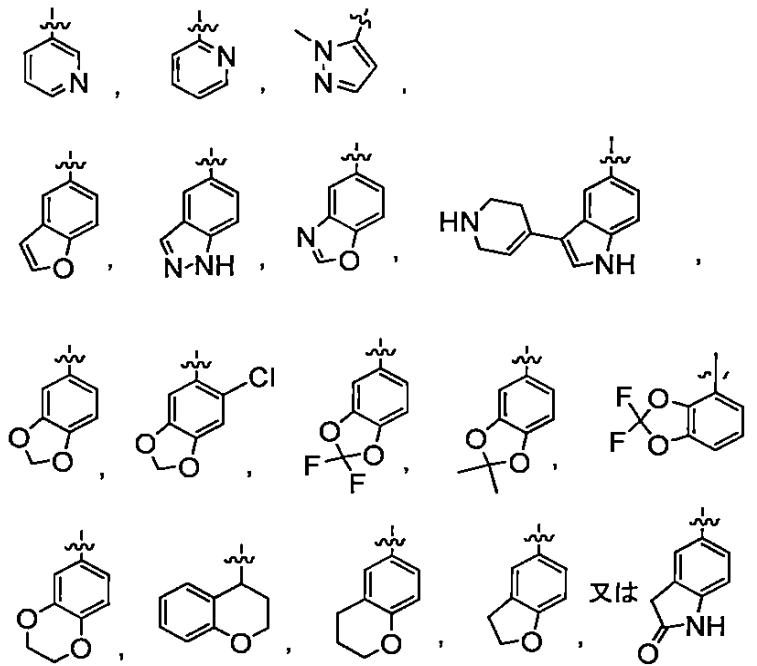
## 【0091】

一実施態様において、 $R^4$ は、O、N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ から選択される1~2個の環ヘテロ原子又はヘテロ基を含む5員若しくは10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、若しくは $C_{4-6}$ シクロアルケニルから選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、N又はOから選択される1~2個の環ヘテロ原子を含む5員又は6員の単環式ヘテロアリアルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは $CH_3$ から選択される1~3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

30

## 【0092】

【化26】



10

20

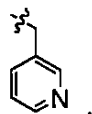
である。

【0093】

一実施態様において、 $R^4$ は -  $C_{1-6}$ アルキル - (5 ~ 6員ヘテロアリアル) であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは  $C_{1-6}$ アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

【0094】

【化27】



30

である。

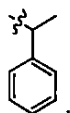
【0095】

一実施態様において、 $R^4$ は -  $C_{1-6}$ アルキル - フェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは  $C_{1-6}$ アルキルから選択される1 ~ 3個の置換基で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は -  $CH_2$  - フェニルであり、これは置換されていないか、又は  $CH_3$ で置換されている。一実施態様において、 $R^4$ は、以下、

40

【0096】

【化28】



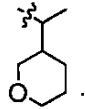
である。

【0097】

50

一実施態様において、R<sup>4</sup>は - C<sub>1-6</sub>アルキル - ( 4 ~ 6 員ヘテロシクリル ) であり、これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくは C<sub>1-6</sub>アルキルから選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている。一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【 0 0 9 8 】  
【 化 2 9 】



10

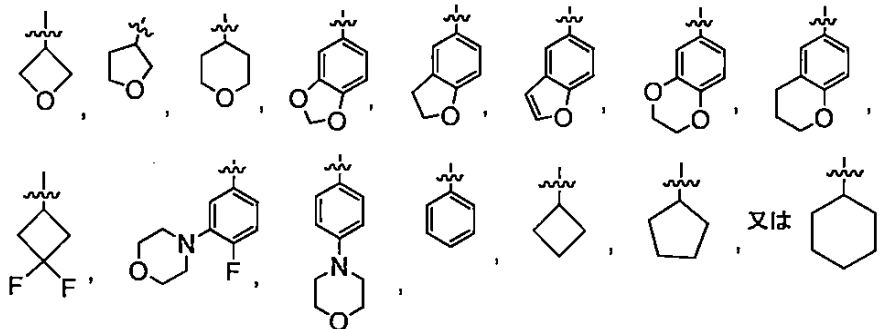
である。

【 0 0 9 9 】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【 0 1 0 0 】

【 化 3 0 】



20

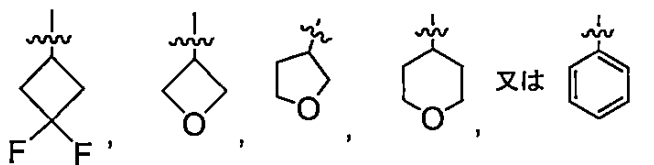
である。

【 0 1 0 1 】

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【 0 1 0 2 】

【 化 3 1 】



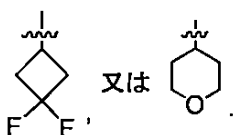
40

である。

一実施態様において、R<sup>4</sup>は、以下、

【 0 1 0 3 】

【 化 3 2 】



50



である。

【0104】

一実施態様において、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニル又はチエニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル。若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは1であり；

R<sup>3</sup>はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

ZはNであり；

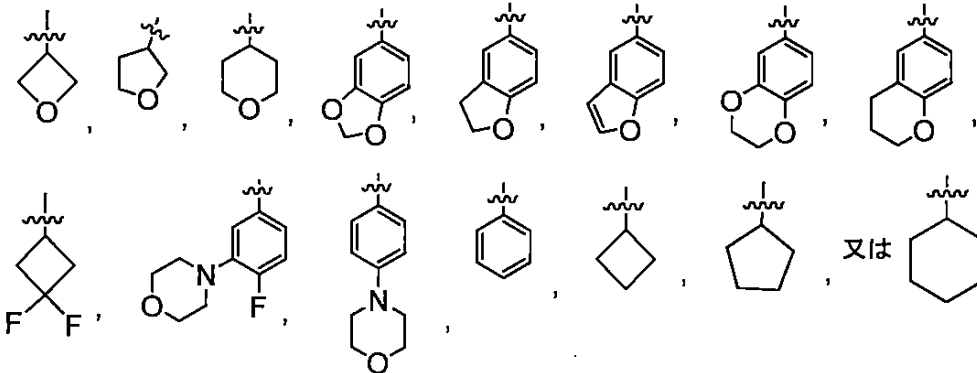
R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、又はC<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>6</sup>はHであり；そして

R<sup>4</sup>は、

【0105】

【化33】



であり、

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい]。

【0106】

一実施態様において、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニルであり、これは置換されていないか、又はハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、ヒドロキシC<sub>1-6</sub>アルキル。若しくはアミノC<sub>1-6</sub>アルキルから選択される1~3個の置換基で置換されており、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは、置換されていないか、又はハロゲンから選択される1~3個の置換基で置換されており；

nは1であり；

R<sup>3</sup>はHであり；

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

ZはNであり；

R<sup>5</sup>はCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>6</sup>はHであり；そして

10

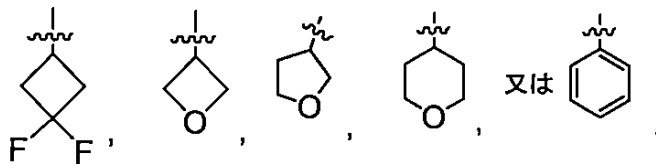
20

30

40

50

R<sup>4</sup>は、  
【0107】  
【化34】



10

であり、

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい]。

【0108】

一実施態様において、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニルであり、これは、置換されていないか、又はハロゲン、CH<sub>2</sub>OH、若しくはCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており；

nは1であり；

R<sup>3</sup>はHであり；

20

Mは結合であり；

XはCHであり；

YはNであり；

ZはNであり；

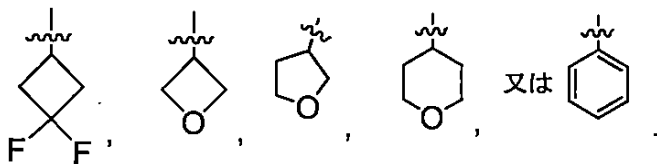
R<sup>5</sup>はCH<sub>3</sub>であり；

R<sup>6</sup>はHであり；そして

R<sup>4</sup>は、

【0109】

【化35】



30

であり、

これは、置換されていないか、又はハロゲン若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい]。

【0110】

40

一実施態様において、式(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体[式中、

R<sup>1</sup>は、フェニルであり、これは、置換されていないか、又はF、Cl、CH<sub>2</sub>OH、若しくはCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>から選択される1～3個の置換基で置換されており、少なくとも1つのオルト位は置換されており；

nは1であり；

R<sup>3</sup>はHであり；

Mは結合であり；

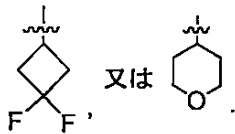
XはCHであり；

YはNであり；

50

Z は N であり ;  
 R<sup>5</sup> は CH<sub>3</sub> であり ;  
 R<sup>6</sup> は H であり ; そして  
 R<sup>4</sup> は、

【 0 1 1 1 】  
 【 化 3 6 】



10

である ]。

【 0 1 1 2 】

一実施態様において、式 ( I I I ) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体 [ 式中、

R<sup>1</sup> はフェニルであり、これは置換されていないか、又は F、Cl、CH<sub>2</sub>OH、若しくは CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されており、少なくとも 1 つのオルト位は、CH<sub>2</sub>OH 又は CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> で置換されており ;

n は 1 であり ;

R<sup>3</sup> は H であり ;

M は結合であり ;

X は CH であり ;

Y は N であり ;

Z は N であり ;

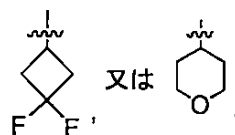
R<sup>5</sup> は CH<sub>3</sub> であり ;

R<sup>6</sup> は H であり ; そして

R<sup>4</sup> は、

【 0 1 1 3 】

【 化 3 7 】



20

である。

【 0 1 1 4 】

一実施態様において、化合物は、以下 :

( S ) - 1 - ( 2 - ( ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

40

1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - ( 2 - ( ベンゾフラン - 5 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

50

(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[ b ] [ 1, 4 ] ジオキシン - 6 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - (クロマン - 6 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(R) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

10

20

30

40

50

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 - ((1 H - ピロール - 2 - イル)メチル)アミノ) - 1 - (3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

10

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (メチルアミノ)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル)アミノ)エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 及び

N - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、

から選択されるもの、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体である。

20

【0115】

式(I ~ III)の化合物は、化学的に実現可能で安定なものに限定される。すなわち上記の化合物における置換基又は可変物の組み合わせは、そのような化合物が安定又は化学的に実現可能な化合物をもたらす場合にのみ許容される。安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物は、40 又はそれ以下の温度で、湿気又は他の化学的反応性条件の非存在下で、少なくとも1週間保たれた場合、その化学構造が実質的に変化しない化合物である。

【0116】

文脈から特に他に明記されない場合又は矛盾しない場合、可能な限り、式(I ~ III)の化合物及びその各分子種は、単独で又は組み合わせて、その塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、ラセミ体、鏡像異性体、ジアステレオマー、代謝物、及びそれらの混合物である。

30

【0117】

代表的な「薬学的に許容される塩」としては、特に限定されないが、水溶性及び水不溶性の塩が挙げられる。一実施態様において、塩は塩基の塩である。塩は、例えば、アルカリ金属塩塩基、例えばナトリウム、リチウム又はカリウム塩塩基、及び有機塩基、例えばアンモニウム、モノ -、ジ -、及びトリメチルアンモニウム、モノ -、ジ -、及びトリエチルアンモニウム、モノ -、ジ -、及びトリプロピルアンモニウム、エチルジメチルアンモニウム、ベンジルジメチルアンモニウム、シクロヘキシルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ピペリジニウム、モルホリニウム、ピロリジニウム、ピペラジニウム、1 - メチルピペリジニウム、4 - エチルモルホリニウム、1 - イソプロピルピロリジニウム、1, 4 - ジメチルピペラジニウム、1 - n - ブチルピペリジニウム、2 - メチルピペリジニウム、1 - エチル - 2 - メチルピペリジニウム、モノ -、ジ -、及びトリエタノールアンモニウム、エチルジエタノールアンモニウム、n - ブチルモノエタノールアンモニウム、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアンモニウム、フェニルモノエタノールアンモニウム塩基などから選択される塩であり得る。別の実施態様において、塩は酸の塩である。塩は、例えば酢酸、プロピオン酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、フタル酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ベンゼンスル

40

50

ホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、樟脳スルホン酸などから選択される塩であり得る。場合により本発明の組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩と遊離塩基形態の両方を含み得る。

【0118】

式(I~III)の化合物のプロドラッグは、当業者に公知の様々な方法を用いて薬物動態学的特性を調節するために使用することができる。例えば、Jarkko Rautio et al., Nature Reviews Drug Discovery, 7:255-270 (2008) (参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。R<sup>2</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>であるようなアミン部分を含む薬物の場合、様々なプロドラッグアプローチがA. L. Simpicio, Molecules, 13:519-547 (2008)によって概説されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。より具体的には、カルバミン酸(アルコキシカルボニルオキシ)アルキル、カルバミン酸(アシルオキシ)アルキル、及びカルバミン酸(オキシジオキシソレニル)アルキルが、Zhong Li, Bioorg. Med. Chem. Lett., 7:2909-2912 (1997); J. Alexander, J. Med. Chem., 34:78-81 (1991); J. Alexander, J. Med. Chem., 31:318-322 (1988); 及び J. Alexander, J. Med. Chem., 39:480-486 (1996) (これらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる)により、アミンの有効なプロドラッグ戦略として報告されている。一実施態様において、プロドラッグは式(I~III)のアミドである。一実施態様において、R<sup>2</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>である場合、アミドは---C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは場合により置換されていてもよい。別の実施態様において、プロドラッグは、式(I~III)のエステルである。一実施態様において、R<sup>2</sup>がC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OHである場合、そのエステルは---C(O)(C<sub>1-6</sub>アルキル)であり、ここで当該C<sub>1-6</sub>アルキルは場合により置換されていてもよい。

【0119】

さらなる実施態様において、本発明の化合物は溶媒和物であってもよい。本明細書で使用される「溶媒和物」は、化合物の生理学的活性又は毒性を大きく変化させず、従って、本発明の非溶媒和化合物に対する薬理的等価物として機能し得る。本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と溶媒分子との組み合わせ、物理的結合、及び/又は溶媒和化である。この物理的結合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合及び共有結合を含む。場合によっては溶媒和物は、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、単離することができる。すなわち「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。水和物は、結晶水として特定の比率で水を含む溶媒和物の特別な形態である。

【0120】

本明細書に記載の化合物は不斉中心を含むことができ、従って鏡像異性体として存在し得る。本発明の化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして存在し得る。本発明の式において、キラル中心への結合が直線として示される場合、(R)及び(S)立体配置の両方、従って両方の鏡像異性体及びそれらの混合物が包含されると理解される。本発明は、特定の立体化学が具体的に示されていない限り、全てのそのような可能な立体異性体を含む。ラセミ形態の分割又は光学活性出発物質からの合成などの、実質的に純粋な立体異性体の調製方法は、当該技術分野において周知である。一実施態様において式(I~III)の化合物は実質的に純粋な立体異性体である。「実質的に純粋な立体異性体」とは、立体異性体形態が、それ以外は同じ構造の他の立体異性体に対して、少なくとも95%純粋であることを意味する。

【0121】

以下の定義は、本明細書に記載の化合物に関連して使用される。一般に、所定の基に存在する炭素原子の数は「C<sub>x-y</sub>」と表示され、ここでx及びyはそれぞれ下限及び上限である。本明細書の定義において使用される炭素数は炭素主鎖と炭素分岐鎖を指すが、例えばアルコキシ置換基などの置換基の炭素原子を含まない。特に別の指定がなければ、本明細書において明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を左から右に命名し、続いて結合点に隣接する官能基を命名することによって決定される。本明細

10

20

30

40

50

書で使用される「場合により置換される」とは、炭素原子又は窒素原子などの指定原子上の少なくとも1つの水素原子が、場合により他の置換基で置換されることを意味するが、記載の原子の正常な原子価は超えず、置換により安定な化合物が得られるものでなければならない。原子又は基上に複数の置換基が存在する場合、選択された置換基は、互いに独立している（すなわち、同一でも異なってもよい）。

#### 【0122】

「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり得る炭化水素鎖を指す。一実施態様において「 $C_{1-7}$ アルキル」は、1～7個（両端を含む）の炭素原子を含むアルキルを意味する。別の実施態様において「 $C_{1-6}$ アルキル」は、1～6個（両端を含む）の炭素原子を含むアルキルを意味する。さらに別の実施態様において「 $C_{1-4}$ アルキル」は、1～4個（両端を含む）の炭素原子を含むアルキルを意味する。炭化水素鎖であるアルキル基の例としては、これらに限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、及びヘプチルが挙げられ、これらの例のすべての異性体が企図される。

10

#### 【0123】

「置換アルキル」とは、特に限定されないが、1つ以上のF、1つ又は2つのCl、1つ又は2つのOH、1つのアミノ基、1つの（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（すなわち、 $C_{1-6}$ アルキル-NH-）、1つの（ジ- $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基（すなわち、（アルキル） $_2$ N-）、1つ又は2つの $C_{1-6}$ アルコキシ基、1つの-NH-C(O)- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、1つの-C(O)-NH<sub>2</sub>基、1つの-C(O)-NH-（ $C_{1-6}$ アルキル）基、1つの-C(O)-N-（ $C_{1-6}$ アルキル）<sub>2</sub>基、若しくは1つのシアノ基、又はこれらの置換基の任意の組み合わせを含む基で置換された上記のアルキル基を指す。「置換された」とは、アルキル基の水素原子の1つ以上が上記の置換基で置換されていることを意味する。

20

#### 【0124】

「ヒドロキシアルキル」は-（アルキル）OHを指し、ここで、アルキルは場合により置換されており、上で定義されている。ヒドロキシアルキルのOH部分は、任意の炭素原子、例えば炭化水素アルキル鎖の内部炭素原子又は末端炭素原子のいずれか1つに結合することができる。ヒドロキシアルキルの例としては、特に限定されないが、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(OH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(2-ヒドロキシ)-シクロペンチル、(3-ヒドロキシ)-シクロブチルなどが挙げられる。

30

#### 【0125】

「 $C_{3-10}$ シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する単環式、二環式、多環式、又は縮合/架橋環系であり得る飽和環状アルキル基を指す。シクロアルキル基の例としては、特に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。典型的な架橋シクロアルキルには、特に限定されないが、アダマンチル、ノルアダマンチル、ビスシクロ[1.1.0]ブタニル、ノルボルニル（ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）などが挙げられる。 $C_{3-10}$ シクロアルキルは、置換されていないが、又は特に限定されないが、ヒドロキシル、ハロゲン、若しくは $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換されていてもよい。

40

#### 【0126】

「 $C_{4-10}$ シクロアルケニル」は、4～10個の炭素原子を有する単環式、二環式、多環式、又は縮合/架橋環系であり得る不飽和若しくは部分飽和非芳香族環状アルキル基を指す。シクロアルケニル基の例として、特に限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサ-1,4-ジエンなどが挙げられる。

#### 【0127】

「 $C_{2-6}$ アルケニル(alkenyl)」は、少なくとも1つの二重結合を含む2～6個の炭素原子の直鎖状一価炭化水素基又は分枝状一価炭化水素基を指す。シクロアルケニル基の例としては、特に限定されないが、エテニル、プロペニルなどが挙げられるが挙げられる。

50

## 【0128】

「 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)」は、少なくとも1つの三重結合を含む2～6個の炭素原子の直鎖状一価炭化水素基又は分枝状一価炭化水素基を指す。シクロアルキル基の例としては、特に限定されないが、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。

## 【0129】

「アルコキシ」は(アルキル)Oを指し、ここで当該アルキルは場合により置換されており、上記で定義されている。アルコキシの例としては、特に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシが挙げられる。アルコキシ基のアルキル基は、上記で定義したように置換されていなくても置換されていてもよい。

## 【0130】

「アリール」は、炭素原子を含む単環式、二環式、又は多環式の芳香族炭化水素基を指す。一実施態様において、アリールは6～12個の炭素原子を含む。一実施態様において、アリールはフェニルである。一実施態様において、アリールは芳香族若しくは部分芳香族の二環式基である。別の実施態様において、アリールは、ナフチル(例えば -ナフチル又は -ナフチル)、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、又はインダニルである。アリール基は、置換されていないか、又は、特に限定されないが、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、若しくは $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)を含む1つ以上の基で置換されており、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。一実施態様において、アリール基は、特に限定されないが、ハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-NH<sub>2</sub>、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-NH-( $C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-N( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4～6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O-フェニル$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルキニル (alkynyl)、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することができ、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

## 【0131】

「置換フェニル」は、特に限定されないが、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-N-( $C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-C(O)- $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、若しくは $-C_{1-6}$ アルキル-NH- $C_{0-6}$ アルキル-(5～6員ヘテロアリール)を含む1つ以上の基で置換されたフェニル基を指し、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。一実施態様に

10

20

30

40

50



において、フェニル基は、特に限定されないが、ハロゲン、CN、 $C_{2-6}$ アルキニル (alknyl)、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4～6員ヘテロシクリル)$ 、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $(4～6員ヘテロシクリル)$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシル $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することができ、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

10

## 【0132】

「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIを指す。

## 【0133】

「ヘテロアリール」は、O、N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ から選択される1～3個のヘテロ原子又はヘテロ基を有する単環式、二環式、又は多環式芳香族若しくは部分芳香族環系を指す。「部分芳香族」とは、すべての環ではなく少なくとも1つの環が芳香族であるベンゾジオキソール基などの、多環式縮合環系を指す。一実施態様において、ヘテロアリールは5～10員環系である。別の実施態様において、ヘテロアリールは5～6員環系である。ヘテロアリール環系の例には、特に限定されないが、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオフェニル、チアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、チアジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾチアゾリル、オキサジアゾリル、インドリジジニル、インドリニル、インダゾリル、クロマニル、オキソインドリニル、インドリル、オキソインドリル、キノリニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル、キノキサリニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]イソオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソリル、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾリル、2H-インダゾリル、1H-インダゾリル、キノキサリン-2-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル、(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジニル、5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-イル)、5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニルなどが挙げられる。

20

30

## 【0134】

「置換ヘテロアリール」は、特に限定されないが、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、CN、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、アミノ $C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $O-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル- $(4～6員ヘテロシクリル)$ 、又は $-C_{1-6}$ アルキル- $NH-C_{0-6}$ アルキル- $(5～6員ヘテロアリール)$ を含む1つ以上の基で置換された、上記で定義されたヘテロアリール基を指し、ここで当該 $C_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び/又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、若しくはアミノ $C_{1-6}$ アルキルから選択される1～3個の置換基で置換されている。一実施態様において、ヘテロアリール基は、特に限定されないが、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することがで

40

50

きる。一実施態様において、ヘテロアリール基は、特に限定されないが、ハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-(4～6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル(4～6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することができ、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。

10

## 【0135】

「複素環」又は「ヘテロシクリル」は、O、N、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、又は $C(=O)$ から選択される1～3個のヘテロ原子又はヘテロ基を有する単環式、二環式、又は多環式飽和環系を指す。単環式複素環は4～10員環であってもよく、一方二環式複素環は、5～10個の環原子を有する2つの縮合又は架橋した4～6員環を含む。ヘテロシクリル基の例には特に限定されないが、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル(チオラニル)、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン等が挙げられる。

20

## 【0136】

「置換複素環」又は「置換ヘテロシクリル」は、特に限定されないが、ハロゲン、CN、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-N-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $NH-(C_{1-6}$ アルキル)<sub>2</sub>、4～6員ヘテロシクリル、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -フェニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル-(4～6員ヘテロシクリル)、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_{1-6}$ アルコキシル、又はヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換された複素環又はヘテロシクリル基を指し、ここでヘテロシクリル又はヘテロアリールは、置換されていないか、又はハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)-C_{1-6}$ アルキル、若しくは4～6員ヘテロシクリルから選択される1～3個の置換基で置換されている。一実施態様において、ヘテロシクリル基は、特に限定されないが、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル、又はアミノ $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することができる。一実施態様において、ヘテロシクリル基は、特に限定されないが、ヒドロキシル、ハロゲン、又は $C_{1-6}$ アルキルを含む1つ以上の基で置換することができる。

30

## 【0137】

「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、及び「含んでなる(comprising)」という用語は、排他的ではなく包括的に解釈されるべきである。「からなる(consist)」、「からなる(consisting)」という用語及びその変化形は、包括的ではなく、排他的に解釈されるべきである。

40

## 【0138】

本明細書で使用される「約」という用語は、特に明記しない限り、与えられた参考値からの10%の変動を意味する。

## 【0139】

「患者」又は「被験体」は、哺乳動物、例えばヒト又は獣医的患者又は被験体、例えばマウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、又は非ヒト霊長類、例えばサル、チンパンジー、ヒヒ、若しくはゴリラである。

## 【0140】

「治療する」又は「治療」という用語は、緩和ケアを含む疾患又は障害の1つ以上の症状の改善の目的で、本発明の化合物を被験体に投与することを包含することを意味する。

50

「治療上有効量」は、治療に影響を与える活性化化合物の最小量を指す。

【0141】

本明細書で有用な医薬組成物は、薬学的に許容される担体中に、場合により医薬的に化学作用を起こさない又は不活性な他の成分と共に、式(I)~(III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体の少なくとも1種以上を含有する。別の実施態様において、式(I~III)の化合物は単一組成物中に存在する。さらなる実施態様において、式(I~III)の化合物は、以下に記載されるように、1種以上の賦形剤及び/又は他の治療薬と組み合わせられる。

【0142】

本発明の医薬組成物は、式(I~III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体の少なくとも1つ以上を、治療に必要な被験体のERK1/2を阻害することにより治療可能な症状を治療するのに有効な量で含む。具体的には、治療効果を達成するための式(I~III)の化合物の投与量は、処方、患者の年齢、体重、及び性別、並びに送達経路に依存する。式(I~III)の化合物の治療量及び用量は、単位剤形で投与してもよく、当業者は、相対的活性レベルを反映するように単位投薬形態を調整することも企図される。使用される具体的な投与量(及び1日に投与される回数)に関する決定は、通常熟練した医師の裁量の範囲内であり、所望の治療効果をもたらすための特定の状況への用量設定によって変化し得る。一実施態様において治療上有効量は、約0.01mg/kg~10mg/kg体重である。別の実施態様において治療上有効量は、約5g/kg、約500mg/kg、約400mg/kg、約300mg/kg、約200mg/kg、約100mg/kg、約50mg、約25mg/kg、約10mg/kg、約1mg/kg、約0.5mg/kg、約0.25mg/kg、約0.1mg/kg、約100µg/kg、約75µg/kg、約50µg/kg、約25µg/kg、約10µg/kg、又は約1µg/kg未満である。しかし、式(I~III)の化合物の治療上有効量は担当医師によって決定され、治療される状態、投与される化合物、送達経路、患者の年齢、体重、患者の症状の重症度、及び患者の応答パターンに依存する。

【0143】

治療上有効量は、定期的なスケジュール、すなわち毎日、毎週、毎月、又は毎年、又は様々な投与日、週、月などによる不規則なスケジュールで提供されてもよい。あるいは、投与される治療上有効量は変化してもよい。一実施態様において、1回目の投与の治療上有効量は、その後の複数回の投与の治療上有効量よりも多い。別の実施態様において、1回目の投与の治療上有効量は、その後の複数回の投与の治療上有効量よりも少ない。同等の投与量は、特に限定されないが、約2時間毎、約6時間毎、約8時間毎、約12時間毎、約24時間毎、約36時間毎、約48時間毎、約72時間毎、ほぼ毎週、ほぼ2週間毎、ほぼ3週間毎、ほぼ毎月、及びほぼ2ヶ月毎を含む期間にわたって、投与することができる。完了した治療コースに対応する投与回数及び投与頻度は、医療従事者の判断に従って決定される。本明細書に記載される治療上有効量は、所定の期間にわたって投与される総量を指し;すなわち、2種以上の式(I~III)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物が投与される場合、治療上有効量は投与される総量に対応する。

【0144】

式(I~III)の化合物を含有する医薬組成物は、そのままの状態、又は投与のための1種若しくは1種以上の医薬担体と一緒に処方することができる。医薬担体の量は、式(I~III)の化合物の溶解度及び化学的性質、選択された投与経路、及び標準的な薬理学的慣習によって決定される。医薬担体は、固体又は液体でもよく、固体担体及び液体担体の両方を組み込んでよい。種々の適切な液体担体が知られており、当業者が容易に選択することができる。このような担体としては、例えばDMSO、生理食塩水、緩衝化食塩水、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、及びそれらの混合物が挙げられる。同様に、種々の固体担体及び賦形剤が当業者に知られている。式(I~III)の化合物

10

20

30

40

50

は、それが選択される特定の条件を考慮して、任意の経路で投与することができる。式(I~III)の化合物は、特に、注射、吸入(経口、鼻腔内、及び気管内を含む)、眼内、経皮的、血管内、皮下、筋肉内、舌下、頭蓋内、経皮的、経直腸、及び腔内経路で送達することができる。

【0145】

式(I~III)の化合物は単独で投与することもできるが、生理学的に適合性のある1種以上の医薬担体の存在下で投与することもできる。担体は、乾燥形態又は液体形態であってもよく、薬学的に許容されるものでなければならない。液体医薬組成物は、典型的には無菌の液剤又は懸濁液である。液体担体が非経口投与に利用される場合、それらは望ましくは無菌の液体である。液体担体は、典型的には、液剤、懸濁液、エマルジョン、シロップ、及びエリキシル剤を調製するのに使用される。一実施態様において、式(I~III)の化合物は液体担体に溶解される。別の実施態様において、式(I~III)の化合物は液体担体中に懸濁される。製剤分野の当業者は、投与経路に応じて適切な液体担体を選択することができるであろう。あるいは、式(I~III)の化合物は、固体担体中に処方されてもよい。一実施態様において、組成物は単位用量形態、すなわち錠剤又はカプレットに圧縮することができる。別の実施態様において、組成物を単位用量形態、すなわちカプセルに加えてもよい。さらなる実施態様において、組成物は粉末としての投与のために処方され得る。固体担体は、様々な機能を、すなわち、以下に記載される2種以上の賦形剤の機能を果たし得る。例えば、固体担体は、香味剤、滑沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、充填剤、流動促進剤、圧縮助剤、結合剤、崩壊剤、又はカプセル化材料としても作用し得る。

【0146】

組成物はまた、適切な量の式(I~III)の化合物を含むように細分されてもよい。例えば単位用量は、パッケージされた組成物、例えば、パケット化粉末、バイアル、アンブル、あらかじめ充填されたシリンジ又は液体を含むサッシェでもよい。

【0147】

1種以上の式(I~III)の化合物と組み合わせられ得る賦形剤の例としては、特に限定されないが、補助剤、抗酸化剤、結合剤、緩衝剤、コーティング剤、着色剤、圧縮助剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、皮膚軟化剤、カプセル化材料、充填剤、香味剤、流動促進剤、造粒剤、滑沢剤、金属キレート剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、保存剤、可溶化剤、吸着剤、安定剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、シロップ剤、増粘剤、又は粘度調整剤が挙げられる。例えば "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 第5版、Rowe, Sheskey, and Owen 編、APhA Publications (Washington, DC), December 14, 2005 (これは参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている賦形剤を参照されたい。

【0148】

一実施態様において、組成物は吸入剤として使用することができる。この投与経路のために、式(I~III)の化合物及び霧化噴霧ポンプによる又は吹送のための乾燥粉末による送達用のピヒクルを用いて、組成物を流体単位用量として調製することができる。

【0149】

別の実施態様において、組成物は、エアロゾルとして、すなわち経口又は鼻腔内投与のために使用することができる。この投与経路のために、組成物は、気体状又は液化推進剤、例えばジクロロジフルオロメタン、二酸化炭素、窒素、プロパンなどと共に加圧エアロゾル容器での使用のために製剤化される。1回以上の作動による計量投与量の送達も提供される。

【0150】

別の実施態様において、組成物は持続的送達装置によって投与され得る。本明細書で使用される「持続的送達」とは、遅延された又は制御された式(I~III)の化合物の送達を指す。当業者は、適切な持続的送達装置を周知している。そのような持続的送達装置での使用のために、式(I~III)の化合物は、本明細書に記載されるように製剤化される。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 1 】

組成物及び式 ( I ~ I I I ) の化合物において使用するための上記成分に加えて、本明細書に記載の組成物及びキットは、1つ以上の薬物又は治療薬を含み得る。一実施態様において、本明細書に記載の組成物及びキットは、癌、例えば、固形腫瘍を含む腫瘍を特徴とする癌、及び「液体」腫瘍又は非固形腫瘍（例えばリンパ腫）を含む癌を治療するために使用される、1つ以上の薬物又は治療薬を含み得る。一実施態様において、薬剤は化学療法剤である。化学療法剤の例には、“Physician’s Desk Reference”、第64版、Thomson Reuters、2010（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものが含まれる。追加の薬物又は治療薬の治療上有効量は、当業者に周知である。しかし、送達されるべき他の薬物の量を決定することは、担当医師にある。

10

## 【 0 1 5 2 】

式 ( I ~ I I I ) の化合物及び/又は他の薬剤若しくは治療薬は、単一の組成物で投与することができる。しかし本発明はこれに限定されるものではない。他の実施態様において、式 ( I ~ I I I ) の化合物は、式 ( I ~ I I I ) の他の化合物、化学療法剤、又は所望の他の薬剤からの1つ以上の別個の製剤で投与することができる。

## 【 0 1 5 3 】

また、本明細書に記載の式 ( I ~ I I I ) の化合物又は組成物を含有する医薬製剤のキット又はパッケージも提供される。キットは、それぞれの所望の時間に採取される単一の製剤又は製剤の組み合わせを示すように構成されてもよい。

20

## 【 0 1 5 4 】

適切にはキットは、所望の送達経路のために製剤化された式 ( I ~ I I I ) の化合物を有する包装又は容器を含む。適切にはキットは、投薬についての説明書及び活性薬剤に関する折込みを含む。場合によりキットは、生成物の循環レベルを追跡するための説明書、及び、試薬、ウェルプレート、容器、マーカー、又は標識物などの、そのようなアッセイを実施するための材料をさらに含み得る。そのようなキットは、所望の適応症の治療に適した方法で容易に包装される。例えばキットはまた、噴霧ポンプ又は他の送達装置の使用のための説明書を含んでよい。そのようなキットに含める他の適切な成分は、所望の適応症及び送達経路を考慮して、当業者には容易に明らかであろう。

## 【 0 1 5 5 】

本明細書に記載の式 ( I ~ I I I ) の化合物又は組成物は、単回投与でも連続的又は周期的な不連続投与であってもよい。連続投与の場合、パッケージ又はキットは、各投与単位（例えば、液剤、ローション、錠剤、丸剤、又は上記の他の又は薬物送達に利用される単位）中に式 ( I ~ I I I ) の化合物を含むことができ、場合により、毎日、毎週、又は毎月、所定の時間に、又は処方されたように投与するための説明書を含む。式 ( I ~ I I I ) の化合物が不連続的な方法で周期的に送達される場合、式 ( I ~ I I I ) の化合物が送達されない期間中、パッケージ又はキットはプラセボを含むことができる。組成物の種々の濃度、組成物の成分の種々の濃度、又は組成物中の式 ( I ~ I I I ) の化合物又は薬剤の経時的な相対比が所望される場合、パッケージ又はキットは、所望の変動を与える一連の投与単位を含むことができる。

30

## 【 0 1 5 6 】

定期的な経口用途の薬剤を投与するための多数のパッケージ又はキットが、当該技術分野において知られている。一実施態様において、パッケージは各期間の指標を有する。別の実施態様において、パッケージは、ラベル付きブリスターパッケージ、ダイヤルディスペンサーパッケージ、又はボトルである。

40

## 【 0 1 5 7 】

キットの包装手段自体は、吸入剤、シリンジ、ピペット、点眼薬、又は他のそのような器具などの投与用であってもよく、ここから製剤は、肺などの身体の患部に適用され、被験体に注射され、又はキットの他の成分に適用され混合される。

## 【 0 1 5 8 】

これらのキットの組成物はまた、乾燥形態又は凍結乾燥形態で提供され得る。試薬又は

50

成分が乾燥形態で提供される場合、復元は一般的には適切な溶媒の添加による。溶媒はまた、別のパッケージでも提供できることが企図される。

【0159】

本発明のキットはまた、典型的には例えばその中に所望のバイアルが保持される射出成形又はブロー成形されたプラスチック容器のような、商業的販売のための密封バイアルを収容するための手段を含む。パッケージの数又はタイプにかかわらず、また上記のように、キットは、動物の体内での組成物の注射/投与又は配置を助けるための別個の装置を含むか、又はこれとともにパッケージされてもよい。そのような装置は、吸入器、シリンジ、ピペット、鉗子、測定スプーン、点眼器、又はそのような医学的に承認された送達手段であってもよい。

10

【0160】

一実施態様において、キットが提供され、これは式(I~III)の化合物を含む。式(I~III)の化合物は、上記の1種以上の担体又は賦形剤の存在下又は非存在下であり得る。キットは、RAS/RAF/MEK/ERK経路の調節不全を特徴とする疾患を有する被験体に、薬剤及び式(I~III)の化合物を投与するための説明書を任意に含むことができる。

【0161】

さらなる実施態様において、キットが提供され、これは、第2の投与単位の式(I~III)の化合物を、そして第3の投与単位中の上記の1種以上の担体又は賦形剤を含む。キットは、RAS/RAF/MEK/ERK経路の調節不全を特徴とする疾患を有する被験体に、薬剤及び式(I~III)の化合物を投与するための説明書を任意に含むことができる。

20

【0162】

本明細書に記載の化合物は、RAS/RAF/MEK/ERK経路に関連する症状を調節するのに有用である。一実施態様において、このような疾患は、異常な細胞増殖に関連する。「異常な細胞増殖」という用語は、哺乳類の体内に天然に存在する細胞の制御されない増殖を指す。一実施態様において、異常な細胞増殖を特徴とする疾患は、癌であり、特に限定されないが、前立腺、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、膣、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚の癌、又は白血病又はリンパ腫を含む。一実施態様において、異常な細胞増殖を特徴とする疾患は、黒色腫皮膚癌、又は肺、結腸、乳房、若しくは前立腺の癌である。別の実施態様において、異常な細胞増殖は、固形腫瘍又は血液癌のいずれかと関連する。

30

【0163】

本明細書で使用される用語「調節」又はその変形は、生物学的経路の1つ以上の成分を阻害する式(I~III)の化合物の能力を指す。一実施態様において、「調節」はERK1/2活性の阻害を指す。さらに別の実施態様において、調節にはRAS/RAF/MEK/ERK経路の阻害を含む。

【0164】

式(I~III)の化合物の活性は、複数のインビトロ及びインビボアッセイで確立された。例えば本発明の化合物は、均一時間分解蛍光(HTRF)技術を用いる生化学アッセイにおいてERK1及びERK2酵素活性の阻害を引き起こすことが証明された。代表的なデータを表2に示す。さらに、本発明の化合物は、細胞主体の機能的アッセイにおいて活性であることが見出された。すなわち本発明の化合物は、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)法によりRSK1(S380)(ERK1/2の下流のタンパク質標的)のリン酸化を阻害することが証明された。代表的なデータを表2に示す。式(I~III)の化合物の機能的有用性は、RAS/BRAF/MEK/ERK経路において突然変異を有する腫瘍細胞系のパネルにおけるインビトロ腫瘍細胞増殖アッセイで、それらの活性によって証明された。代表的データを表2に示す。式(I~III)の化合物はERK1/2阻害活性を示し、従ってRAS/RAF/MEK/ERK経路が役割を果たす異常な

40

50

細胞増殖を阻害するために利用できる。すなわち式 (I ~ III) の化合物は、癌などの RAS / RAF / MEK / ERK 調節異常の異常な細胞増殖作用が関連する障害の治療に有効である。当業者は、インビトロでの腫瘍細胞増殖アッセイにおける活性と臨床の場での抗腫瘍活性との間に確立された関連があることを認識するであろう。例えば、タキソール (Silvestrini, Stem Cells, 1993, 11(6):528-535)、タキソテレ (Bissery, Anti Cancer Drugs, 1995, 6(3):330) 及びトポイソメラーゼ阻害剤 (Edelman, Cancer Chemother. Pharmacol., 1996, 37(5):385-39) などの種々の薬剤の治療有用性が、インビトロ腫瘍増殖アッセイを用いて証明されている。

【0165】

最後に、式 (I ~ III) の化合物は、B - RAF V600E 突然変異を有する A375 ヒト黒色腫異種移植モデル、B - RAF V600E 突然変異を有する HT-29 ヒト結腸癌移植モデル、KRAS 突然変異を有する HCT116 ヒト大腸癌異種移植モデル、KRAS 突然変異を有する A549 ヒト肺癌異種移植モデル、及び BxPC3 ヒト膵臓癌腫異種移植モデルなどのヒト腫瘍移植モデルにおいて、前記化合物の投与がインビボ腫瘍増殖を阻害することが証明された。前記化合物はまた、化合物による治療時に、A375 異種移植モデルにおける腫瘍中のホスホ-RSK のレベルを阻害することが証明された；これは、本発明の化合物によるインビボでの標的タンパク質 ERK1/2 の有効な阻害を示す。当業者は、ヒト腫瘍異種移植モデルにおける活性と臨床の場での抗腫瘍活性との間に、確立された関連が存在することを認識するであろう。

【0166】

特に有望な有用性を有する式 (I ~ III) の化合物は、本明細書に記載のアッセイを使用することによって同定することができる。例えば、ERK1/2 生化学アッセイにおいて 100 nM 未満の IC<sub>50</sub> 値を示し、ホスホ-RSK1 アッセイ及び細胞増殖アッセイにおいて 500 nM 未満の IC<sub>50</sub> 値を示し、1つ以上のヒト腫瘍異種移植モデルにおいて 40% 以上の腫瘍増殖阻害を引き起こすことが示すことが見出された式 (I ~ III) の化合物は、本発明の特に有用な化合物として特定されるであろう。

【0167】

一実施態様において、RAS / RAF / MEK / ERK 経路を調節するための方法が提供され、これは、それを必要とする患者に治療上有効量の式 (I ~ III) の化合物を投与することを含む。

【0168】

さらなる実施態様において、ERK1/2 を阻害するための方法が提供され、それを必要とする患者に治療上有効量の式 (I ~ III) の化合物を投与することを含む。

【0169】

別の望ましい実施態様において、調節不全の RAS / RAF / MEK / ERK 経路から生じる異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療する方法が提供され、これは、それを必要とする患者に治療上有効量の式 (I ~ III) の化合物を投与することを含む。

【0170】

さらに望ましい実施態様において、ERK1/2 を阻害することによって治療可能な症状を治療するための方法が提供され、これは、それを必要とする患者に治療上有効量の式 (I ~ III) の化合物を投与することを含む。

【0171】

本明細書に記載されるように化合物の「治療上有効量」は、ある症状の治療のために使用される場合、その症状の進行を少なくとも遅らせる量である。癌の治療に使用される場合、化合物の「治療上有効量」は、癌の進行を遅らせ、流体（例えば血液、末梢細胞、又はリンパ液）中の癌細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを低下させ、転移を阻害し、腫瘍増殖を阻害し、及び/又は腫瘍の1つ以上を改善する量である。癌治療についての有効性は、例えば疾患進行までの時間を評価すること及び/又は応答率を決定することによって測定することができる。

【0172】

10

20

30

40

50

## 化合物の調製方法

式(I~III)の化合物を調製するために有用な方法を実施例に記載し、以下のスキームで一般化する。当業者は、式(I~III)の他の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を製造するように、スキームを適合させることができることを認識するであろう。

## 【0173】

本明細書に記載の化合物を調製するために説明される以下の反応において、最終生成物において望ましい、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、チオ、又はカルボキシル基などの反応性官能基を保護して、反応へのそれらの望ましくない関与を避けることが必要となり得る。通常の保護基は、例えば Green et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991 を参照して、標準的な慣習に従って使用することができる。

10

## 【0174】

以下のスキームは、式(I~III)の化合物の合成を概説する。以下の例は、各スキームで調製された代表として示されており、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

## 【0175】

以下の略語が使用され、それらは記載される定義を有する：MHzはメガヘルツ(周波数)、mは多重線、tは三重線、dは二重線、sは一重線、brはブロード、CDCl<sub>3</sub>は重水素クロロホルム、calcdは計算され、minは分、hは時間、gはグラム、mmolはミリモル、mLはミリリットル、Nは規定(濃度)、Mはモル(濃度)、μMはマイクロモル、eeは鏡像異性体過剰、°は摂氏度、HPLCは高速液体クロマトグラフィー、LC-MSは液体クロマトグラフィー質量スペクトル法、mpは融点、NMRは核磁気共鳴、TLCは薄層クロマトグラフィー、THFはテトラヒドロフラン、MeOHはメタノール、DCMはジクロロメタン、DMFはN,N-ジメチルホルムアミド、DMSOはジメチルスルホキシド、EtOHはエチルアルコール、EtOAcは酢酸エチル、MeOHはメタノール、RTは室温、HClは塩化水素又は塩酸、TFAはトリフルオロ酢酸、EtMgBrはエチルマグネシウムブロミド、n-BuLiはn-ブチルリチウム、NaHCO<sub>3</sub>は重炭酸ナトリウム、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>は炭酸ナトリウム、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>は硫酸ナトリウム、NMPはN-メチル-2-ピロリドン、EDC又はEDC.HClはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、TEAはトリエチルアミン、DIPEAはジイソプロピルエチルアミン、HOBtはN-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり、T3Pは無水プロピルホスホン酸である。

20

30

## 【0176】

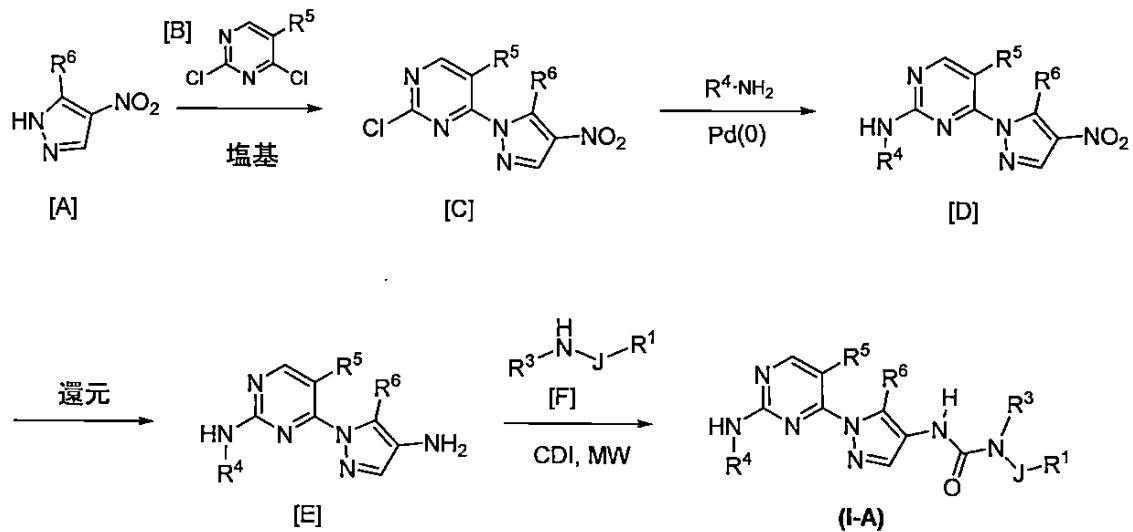
スキーム

スキーム1

## 【0177】



## 【化38】



10

## 【0178】

スキーム1は、式(I)の化合物を調製するための1つの合成法を示し、ここでMはN Hであり、ZはNであり、XはNであり、Jは-CH(R<sup>2</sup>)-又は-CH(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又はCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、そしてY=CHである。一実施態様において、4-ニトロピラゾール[A]を2,4-ジクロロピリミジン[B]と反応させてピラゾリル-ピリミジン[C]を得る。この反応は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、アセトン又はジオキサンなどの適切な溶媒中で行うことができる。この反応は、溶媒の還流温度までの高温で行うことができる。次に中間体[C]をアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて中間体[D]を得る。このカップリング反応は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>[トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)]などのパラジウム触媒、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル)と炭酸カリウムの存在下で、ジオキサンなどの適切な溶媒中で行うことができる。この反応は高温で、例えばジオキサン中90℃で密封ガラス管中に行うことができる。[D]中のニトロ部分の還元により、アミノ-ピラゾリル中間体[E]が得られる。この還元法は、THF:メタノール(2:1)などの溶媒中で0~25℃などの温度で、亜鉛粉末と塩化アンモニウムを反応させることにより行うことができる。次にアミン中間体[E]をアミン[F]と反応させて、本発明の化合物、すなわち尿素(I-A)を生成する。このカップリング反応は、THFなどの溶媒中でCDI(1,1'-カルボニルジイミダゾール)を用いて行うことができる。この反応は、高温、例えばマイクロ波照射を用いてTHF中85~120℃で行うことができる。このカップリング反応は、CDIの代わりにクロロギ酸4-ニトロフェニル、ピリジン、及びDIEP(ジイソプロピルエチルアミン)を用いて行うこともできる。

30

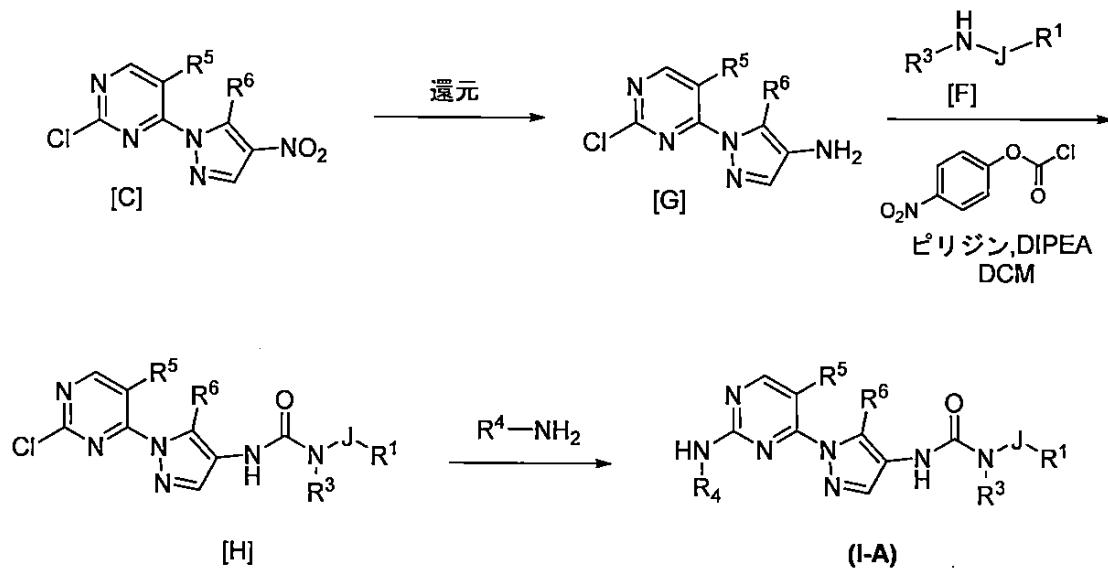
## 【0179】

スキーム2

## 【0180】

40

## 【化39】



10

## 【0181】

スキーム2は、式(I)の化合物を調製する別の合成方法を示し、この例では、MはN Hであり、ZはNであり、XはNであり、Jは-CH(R<sup>2</sup>)-又は-CH(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又はCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、及びYはCHである。この方法では、中間体[C]をスキーム1に記載のように調製し、次に還元プロセスを実施してアミノピラゾール[G]を得る。この還元法は、THF:メタノール(2:1)などの溶媒中で0~25などの温度で、亜鉛粉末と塩化アンモニウムを反応させることにより行うことができる。次にアミン中間体[G]をアミン[F]と反応させて尿素中間体[H]を生成する。この反応は、クロロギ酸4-ニトロフェニル、ピリジン、及びDIPEA(ジイソプロピルエチルアミン)を、DCM(ジクロロメタン)などの適切な溶媒中で0~25などの温度で、使用する

次に、中間体[H]をアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて、本発明の化合物(I-A)を得る。このカップリング反応は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>などのパラジウム触媒、BINAP、及び炭酸カリウムの存在下で、ジオキサンなどの適切な溶媒中で行うことができる。この反応は高温で、例えばジオキサン中90の密封ガラス管中に行うことができる。最後の工程の別の方法では、中間体[H]とアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>とを、エタノール又はイソプロパノール中で、場合によりDIPEAの存在下で、密封ガラス管中で加熱しながら反応させる。

20

30

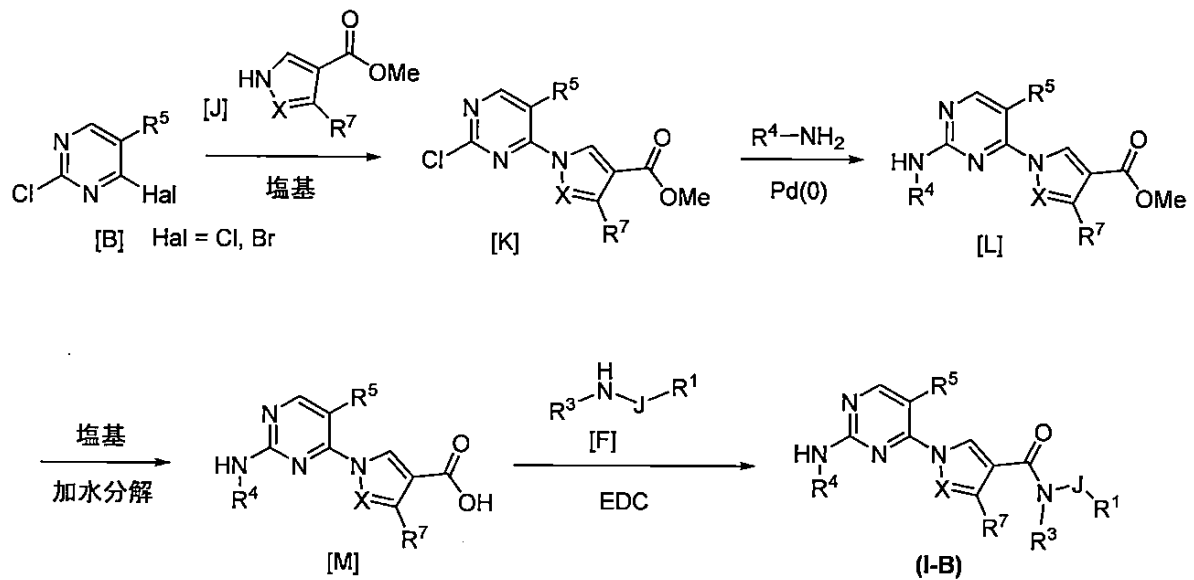
## 【0182】

スキーム3

## 【0183】

40

## 【化40】



10

## 【0184】

20

スキーム3は、式(I)の化合物を調製するための1つの合成法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはNであり、J = -CH(R<sup>2</sup>)-又は-CH(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又はCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、そしてYはCR<sup>7</sup>である。この方法では、2,4-ジクロロピリミジン又は2-クロロ-4-プロモピリミジン[B]を複素環式エステル[J]と反応させて中間体[K]を生成する。この反応は、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、アセトニトリルなどの適切な溶媒中で行うことができる。この反応は、溶媒の還流温度までの高温で行うことができる。次に中間体[K]をアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて中間体[L]を得る。このカップリング反応は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>などのパラジウム触媒、BINAP、及び炭酸カリウムの存在下で、ジオキサンなどの適切な溶媒中で行うことができる。反応は高温、例えばジオキサン中で90 ~ 100の密封ガラス管中で行うことができる。中間体[L]を生成するための別の方法では、中間体[K]とアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>とを、エタノール又はイソプロパノール中で、場合によりDIEAの存在下で、密封ガラス管中で加熱しながら反応させる。中間体[L]中のエステル部分を、例えばメタノール又はTHFなどの溶媒中で水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化リチウム水溶液で、例えば0 ~ 50

30

の温度で処理することにより加水分解して、対応するカルボン酸[M]を得る。次に中間体[M]をアミン[F]とカップリングさせて、本発明の化合物、すなわちアミド(I-B)を生成する。このアミドカップリング反応は、アミドカップリング試薬EDC[1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド]を、場合によりHOBT(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)及びトリエチルアミンの存在下で、NMP(N-メチル-2-ピロリドン)などの適切な溶媒中で行うことができる。反応は、例えば0 ~ 25の温度で行うことができる。このカップリング反応は、当業者に公知の他のいくつかのアミドカップリング試薬の任意のもの、例えばT3P(プロピルホスホン酸無水物)を用いて代替的に行うことができる。

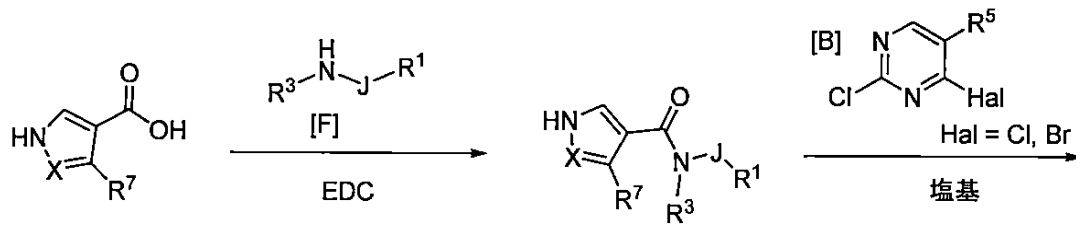
40

## 【0185】

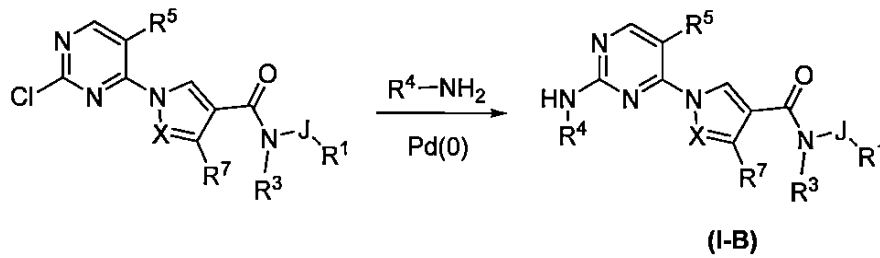
スキーム3a

## 【0186】

【化41】



10



20

【0187】

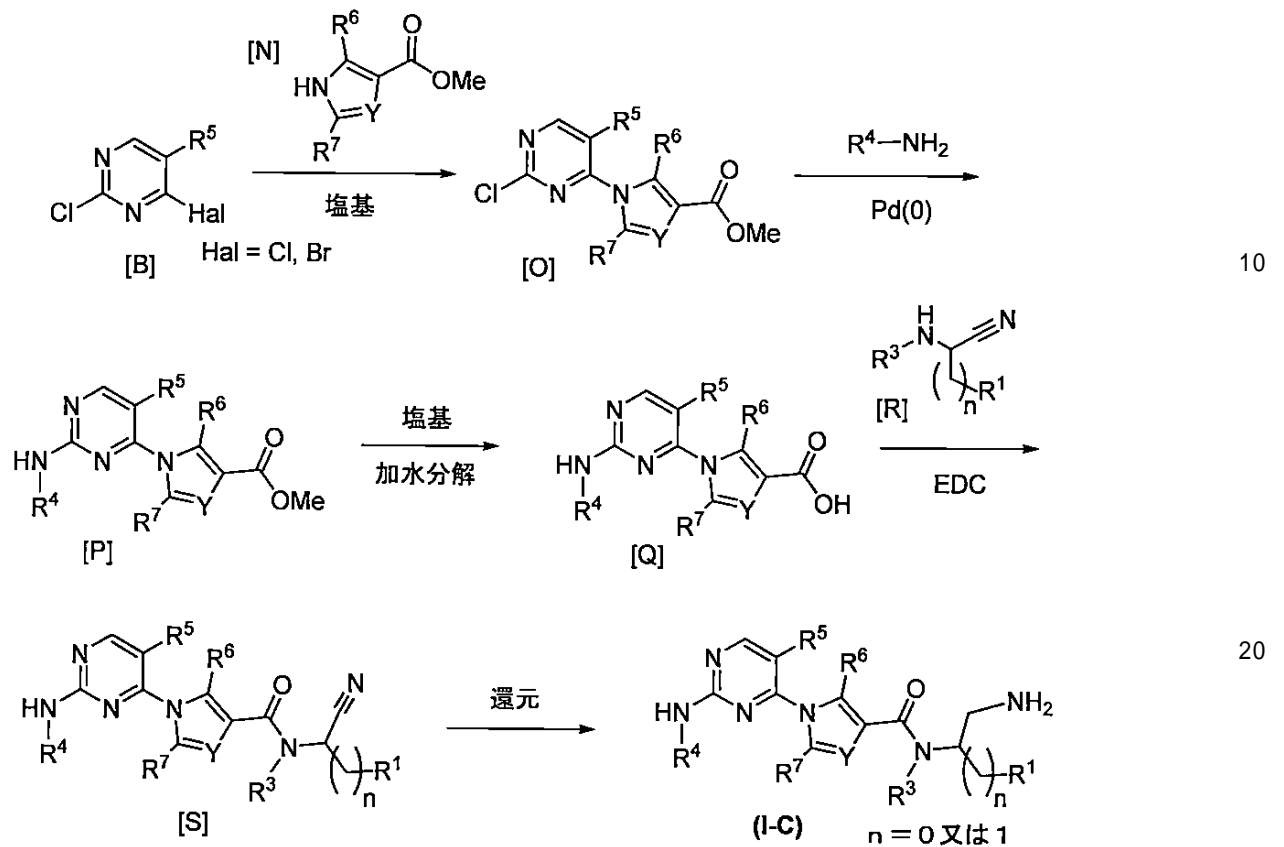
スキーム3aはスキーム3の変法を示し、ここでは、まずアミン[F]とのアミドカップリング反応を行い、次にピリミジン[B]と反応させ、次にアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて、本発明の化合物、すなわちアミド(I-B)を得る。

【0188】

スキーム4

【0189】

## 【化 4 2】



## 【 0 1 9 0 】

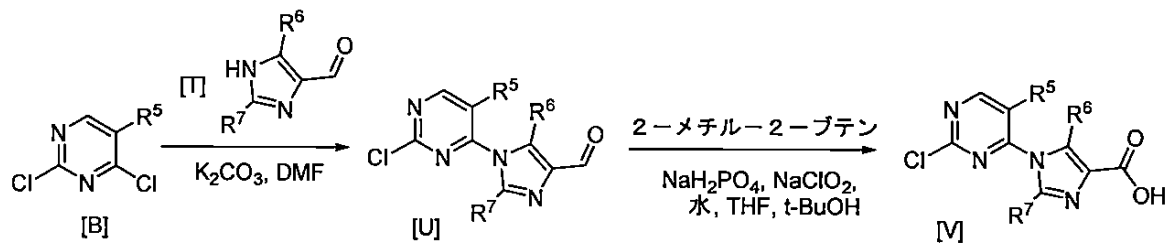
スキーム 4 は、式 ( I ) の化合物を調製するための合成方法を示し、ここで M は結合であり、R<sup>2</sup> は CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり、Z は N であり、及び X は CR<sup>7</sup> である。この方法では、[K] の調製についてスキーム 3 に記載されたものと同様の方法により、2, 4 - ジクロロピリミジン又は 2 - クロロ - 4 - プロモピリミジン [ B ] を複素環式エステル [ N ] とカップリングさせて中間体 [ O ] を生成する。[ L ] の調製についてスキーム 3 に記載されたものと同様の方法により、化合物 [ O ] をアミン R<sup>4</sup> - NH<sub>2</sub> と反応させて中間体 [ P ] を生成する。[ M ] の調製についてスキーム 3 に記載されたものと同様の方法により、[ P ] 中のエステル部分を加水分解して、対応するカルボン酸 [ Q ] を生成する。次にスキーム 3 の ( I - B ) の調製について記載したものと同様のアミドカップリング法を用いて、中間体 [ Q ] をアミン [ R ] とカップリングさせてアミド [ S ] を生成する。代替法として、エステル中間体 [ P ] をアミン [ R ] と、トルエンなどの適切な溶媒中でトリメチルアルミニウムの存在下で反応させて、直接 ( S ) に変換することができる。反応は、場合によりマイクロ波放射を用いて、0 ~ 100 などの温度で実施される。[ S ] 中のニトリル部分をメタノール性アンモニア中でラネーニッケルを用いて水素化することにより還元して、対応するアミン ( I - C ) ( 本発明の化合物 ) を得る。反応は、例えば約 25 p s i の水素で、ほぼ室温で 16 時間実施される。

## 【 0 1 9 1 】

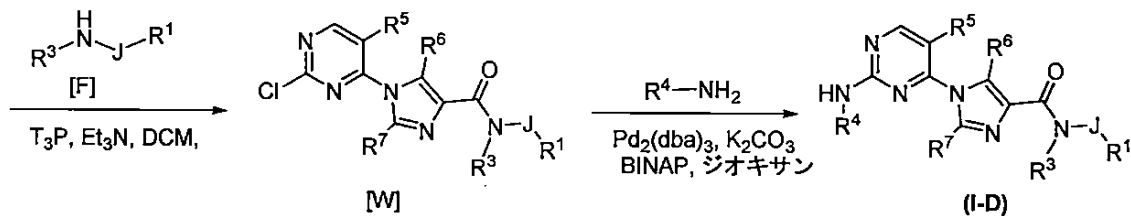
スキーム 5

## 【 0 1 9 2 】

## 【化43】



10



## 【0193】

20

スキーム5は、式(I)の化合物を調製する別の合成方法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはNであり、Jは $-CH(R^2)-$ 又は $-CH(R^2)CH_2-$ であり、 $R^2$ はH、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OC_{1-6}$ アルキル、又は $CH_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、YはNであり、及びXは $C-R^7$ である。この方法では、アルデヒド構成要素[T]を2,4-ジクロロピリミジン(又は2-クロロ-4-プロモピリミジン)と反応させてアルデヒド中間体[U]を調製し、これを、当該分野で公知の方法により、対応するカルボン酸中間体[V]に変換する。次に中間体[V]を、スキーム3に記載されているようなアミドカップリング法によりアミン[F]とカップリングさせてアミド中間体[W]を生成する。[L]の生成についてスキーム3に記載された方法により、[W]をアミン $R^4-NH_2$ と反応させて、本発明の化合物(I-D)が得られる。

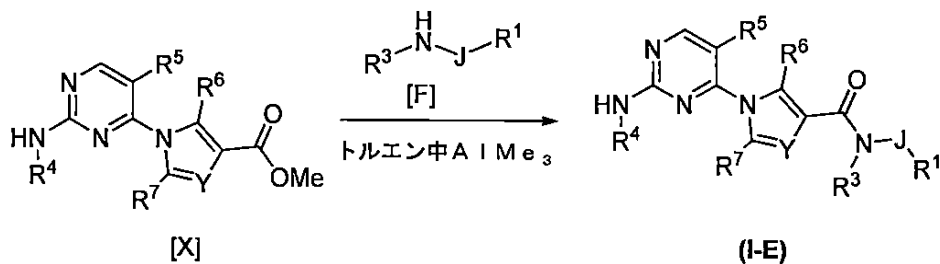
30

## 【0194】

スキーム6

## 【0195】

## 【化44】



40

## 【0196】

スキーム6は、式(I)の化合物を合成するための別の合成方法を示し、ここで、Mは結合であり、ZはNであり、Jは $-CH(R^2)-$ 又は $-CH(R^2)CH_2-$ であり、 $R^2$ はH、 $C_{1-4}$ アルキル、 $CH_2OH$ 、 $CH_2OC_{1-6}$ アルキル、又は $CH_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ であり、Xは $C-R^7$ である、この方法では中間体[X]は、スキーム4の中間体[P]を調製するために使用されたものと同様の方法によって調製される。次に、エステル中

50

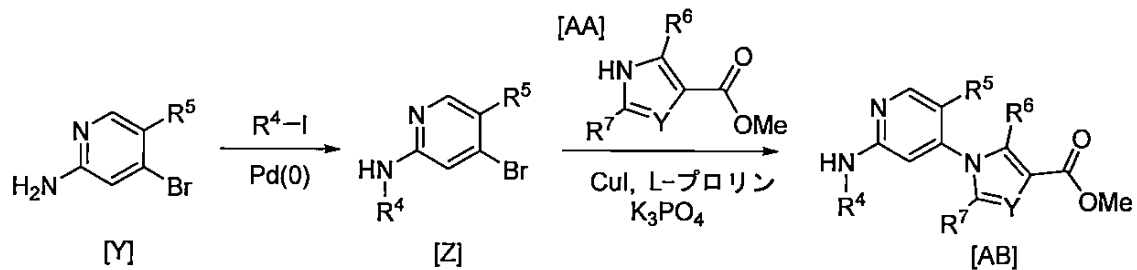
間体 [ X ] を、トリメチルアルミニウムの存在下でトルエンなどの適切な溶媒中でアミン [ F ] と反応させる。反応は、0 ~ 100 などの温度で場合によりマイクロ波照射を用いて行われ、本発明の化合物 ( I - E ) が得られる。この方法は、R<sup>4</sup>が場合により置換されたアルキルである場合に特に有用である。

【 0 1 9 7 】

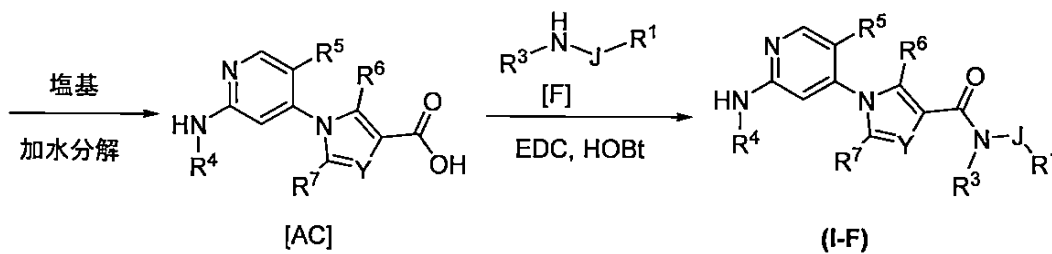
スキーム 7

【 0 1 9 8 】

【 化 4 5 】



10



20

【 0 1 9 9 】

スキーム 7 は、式 ( I ) の化合物を調製するための方法を示し、この例では、M は結合であり、Z は CH であり、J は - CH ( R<sup>2</sup> ) - 又は - CH ( R<sup>2</sup> ) CH<sub>2</sub> - であり、R<sup>2</sup> は H、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又は CH<sub>2</sub>N ( C<sub>1-6</sub>アルキル )<sub>2</sub> であり、X は C - R<sup>7</sup> である、この方法では、2 - アミノ - 4 - ブロモピリジン [ Y ] をヨード化合物 R<sup>4</sup> - I と、パラジウム ( 0 ) 触媒の存在下で反応させてピリジン中間体 [ Z ] を得る。次に、中間体 [ Z ] を複素環式エステル [ AA ] と反応させて中間体 [ AB ] を得る。この反応は、DMF などの溶媒中で、ヨウ化銅 ( I )、L - プロリン及びリン酸カリウムの存在下で 25 ~ 150 などの温度で、密封したガラス管中で行う。スキーム 3 の [ M ] の生成について記載したような方法により中間体 [ AB ] 中のエステル部分を加水分解し、次にカルボン酸中間体 [ AC ] を、スキーム 3 に記載のものと同様のアミドカップリング法を用いて、[ F ] と反応させて本発明の化合物 ( I - F ) を得る。あるいは、エステル中間体 [ AB ] は、スキーム 6 に記載の方法を用いてトルエンなどの適切な溶媒中でトリメチルアルミニウムを使用することにより、直接 ( I - F ) に変換することができる。

30

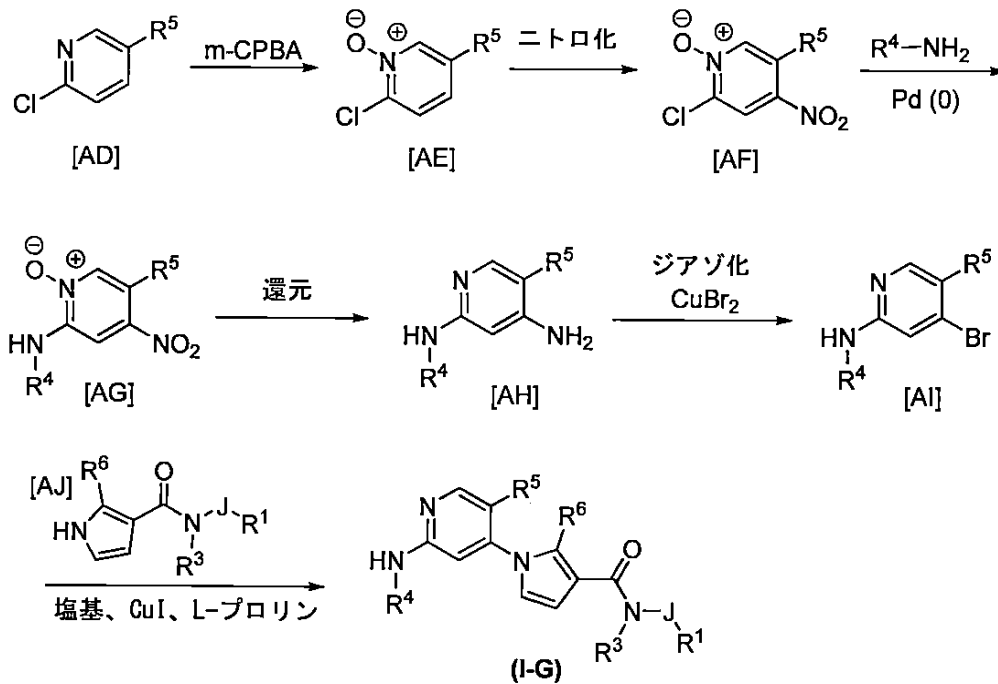
40

【 0 2 0 0 】

スキーム 8

【 0 2 0 1 】

## 【化46】



10

20

## 【0202】

スキーム8は、式(I)の化合物を調製するためのさらなる方法を示し、この場合、Mは結合であり、ZはCHであり、Jは-CH(R<sup>2</sup>)-又は-CH(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又はCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、XはCHであり、YはCHである、この方法では、2-クロロ-ピリジン[AD]を酸化し、ニトロ化し、次にアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて、4-ニトロ-ピリジンN-オキッド中間体[AG]を得る。[AG]中のN-オキッド及びニトロ部分は還元され、[AH]中の得られる4-アミノ基は臭化物部分に変換される。次に4-ブ

30

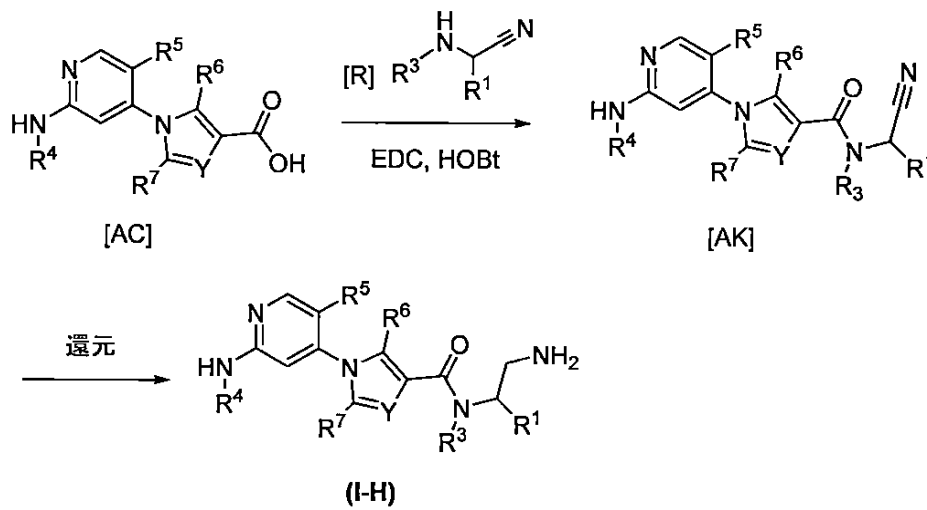
## 【0203】

スキーム9

## 【0204】



## 【化47】



10

## 【0205】

スキーム9は、式(I)の化合物を調製するための方法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはCHであり、XはC-R<sup>7</sup>であり、Jは-CH(R<sup>2</sup>)-であり、R<sup>2</sup>は-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>である。この方法では、スキーム4及び7に示した一般的な方法の態様を利用し

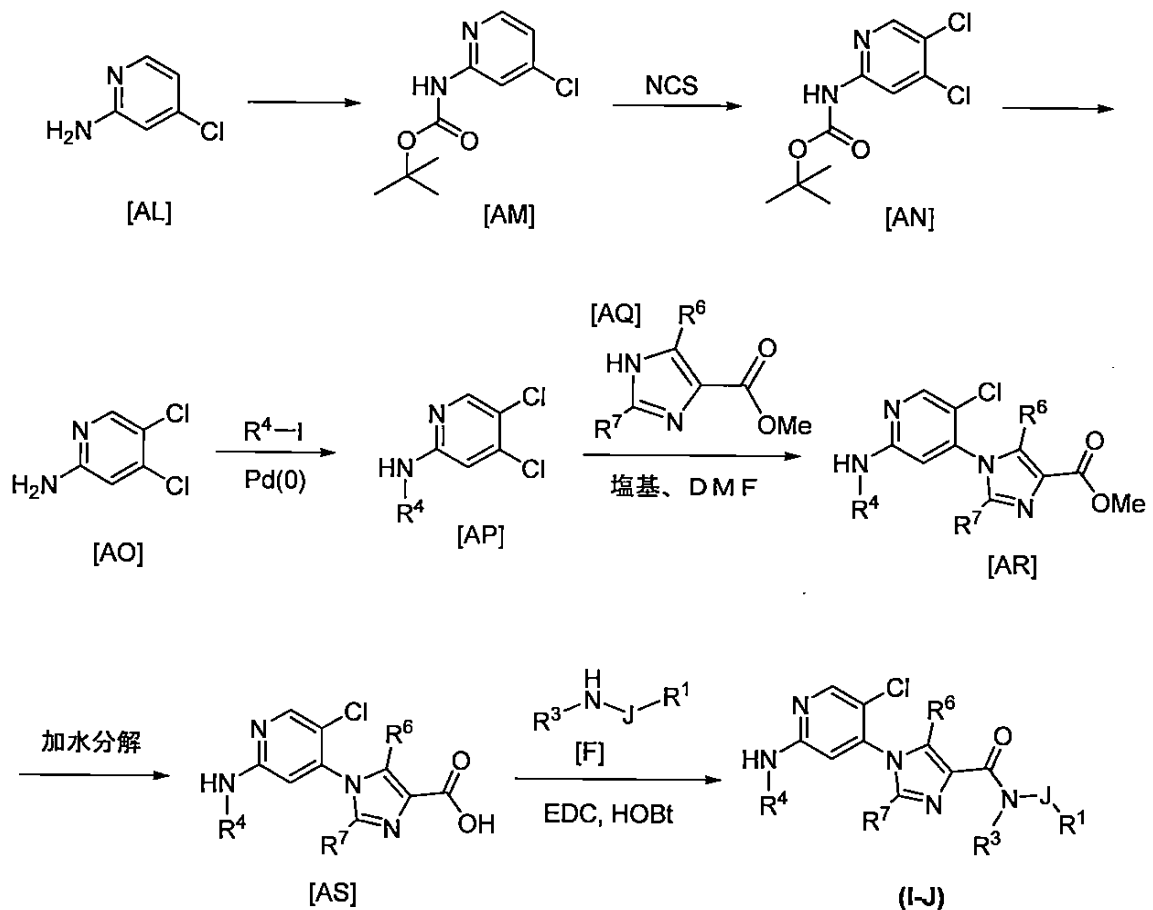
20

## 【0206】

スキーム10

## 【0207】

## 【化48】



10

20

## 【0208】

スキーム10は、式(I)の化合物を調製するための方法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはCHであり、Jは-CH(R<sup>2</sup>)-又は-CH(R<sup>2</sup>)CH<sub>2</sub>-であり、R<sup>2</sup>はH、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、又はCH<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり、R<sup>5</sup>はClであり、XはC-R<sup>7</sup>であり、YはNである、この方法では、4-クロロ-ピリジン[AL]は、3工程で3,4-ジクロロ-ピリジン[AO]に変換され、これは次に、以後の工程で、上記スキームに記載した方法と同様の方法を用いて、本発明の化合物(I-J)に変換される。

30

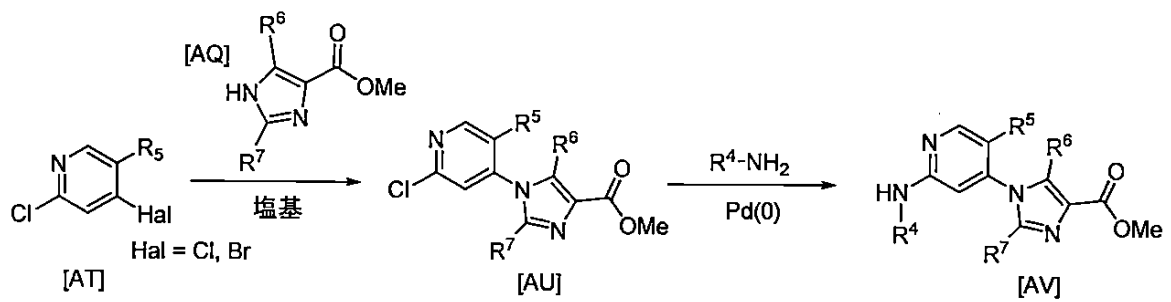
## 【0209】

スキーム11

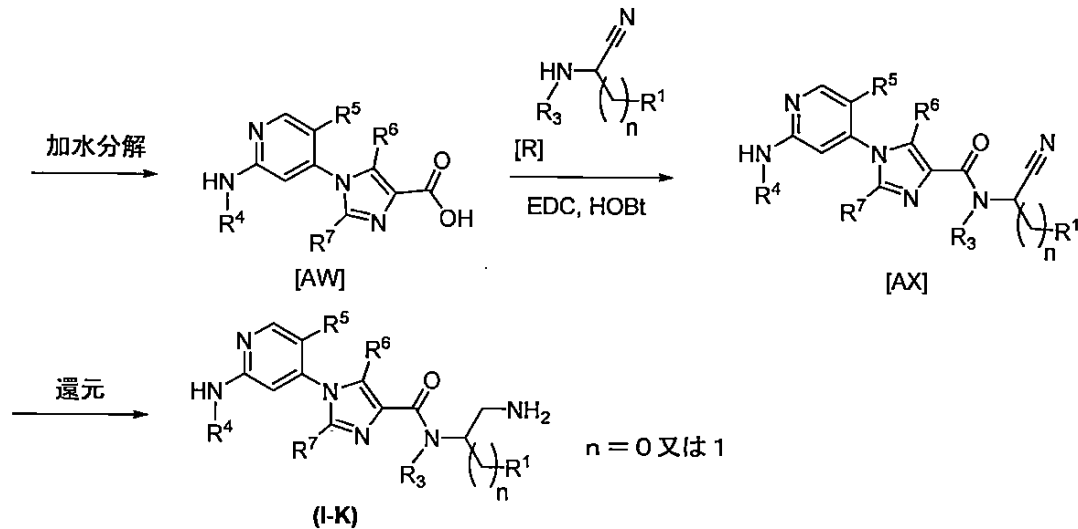
## 【0210】

40

## 【化49】



10



20

## 【0211】

スキーム11は、式(I)の化合物を調製するための方法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはCHであり、R<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>であり、XはC-R<sup>7</sup>であり、YはNである。この方法では、2,4-ジクロロピリジン又は2-クロロ-4-プロモピリジン [AT] を複素環式エステル[AQ]と、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、DMFなどの適切な溶媒中で反応させる。反応は、室温から100のような高温又は溶媒の還流温度までの温度で行うことができる。次に2-クロロ-ピリジン中間体[AU]をアミンR<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub>と反応させて中間体[AV]を生成する。このカップリング反応は、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>などのパラジウム触媒、BINAP、及び炭酸カリウムの存在下で、ジオキサンなどの適切な溶媒中で行うことができる。反応は高温で、例えばジオキサン中90で密封ガラス管で行うか、又は100でマイクロ波照射を使用して行うことができる。中間体[AV]のエステル部分は、例えばメタノール又はTHFなどの溶媒中で水酸化ナトリウム水溶液又は水酸化リチウム水溶液で、例えば0~50の温度で処理することにより加水分解して、対応するカルボン酸[AW]を得る。次にスキーム3の(I-B)の調製について記載したものと同様のアミドカップリング法を用いて、カルボン酸[AW]をアミン[R]とカップリングさせて、アミド[AX]を生成する。アミド[AX]中のニトリル部分を、メタノール性アンモニア中でラネーニッケルを用いて水素化することにより還元して、対応するアミン(I-K)(本発明の化合物)を得る。反応は、例えば15psi~25psiの水素でほぼ室温で約6~16時間実施される。

30

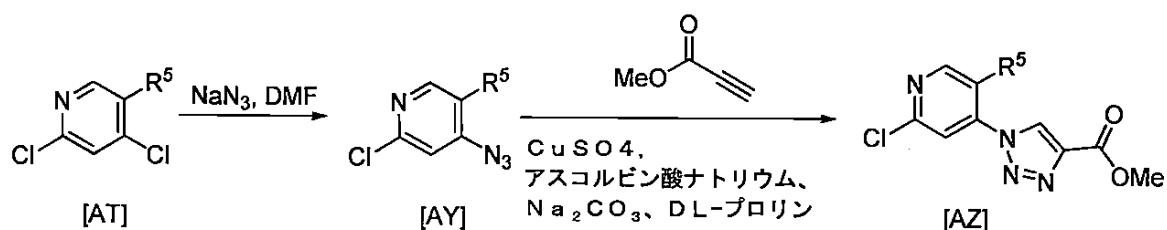
40

## 【0212】

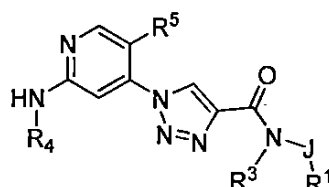
スキーム12

## 【0213】

## 【化50】



スキーム10又は11に  
記載のように続ける



(I-L)

## 【0214】

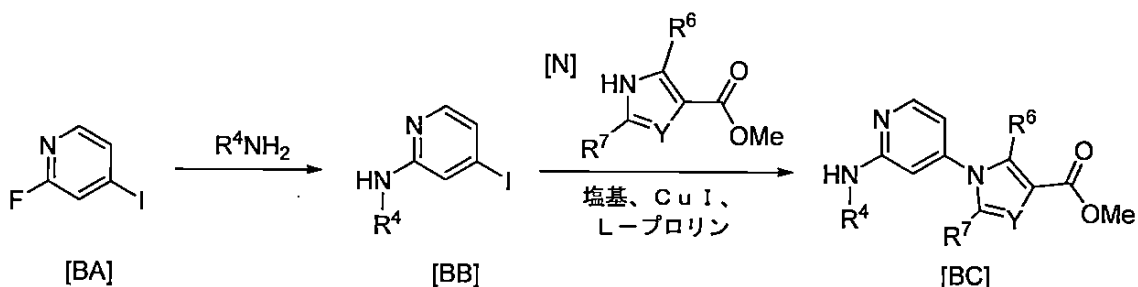
スキーム12は、式(I)の化合物を調製するための方法を示し、この例では、Mは結合であり、ZはCHであり、XはNであり、YはNである。この方法では、2,4-ジクロロピリジン(又は2-クロロ-4-プロモピリジン)[AT]をアジ化ナトリウムと反応させて、4-アジド-ピリジン[AY]を得て、次にこれをプロピオール酸メチルと縮合させてトリアゾール中間体[AZ]を生成する。中間体[AZ]中のエステル部分は、スキーム11に記載されているような方法によって加水分解されて、対応するカルボン酸が得られ、これは、次にスキーム10に記載されているようなアミドカップリング法を用いて[F]などのアミンと反応させるか、又はスキーム11に記載されているようなアミドカップリング法を用いて[R]などのアミンと反応させ、次に、スキーム11に記載されているように還元して、本発明の化合物(I-L)を得ることができる。

## 【0215】

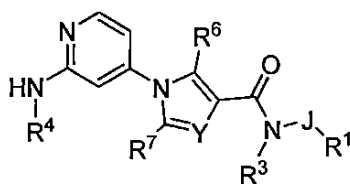
スキーム13

## 【0216】

## 【化51】



スキーム10又は11に  
記載のように続ける



(I-M)

## 【0217】

10

20

30

40

50

スキーム 13 は、式 (I) の化合物を調製するための方法を示し、この例では、M は結合であり、Z は CH であり、R<sup>5</sup> は H であり、X は CR<sup>7</sup> である。この方法では、2-フルオロ-4-ヨード-ピリジン [BA] をアミン R<sup>4</sup>-NH<sub>2</sub> と反応させて、中間体 [BB] を得る。反応は DMF 又は NMP などの適切な溶媒中で行われ、例えば 90 ~ 100 の高温で密封ガラス管中で行うことができる。次に中間体 [BB] を複素環式エステル [N] と反応させて中間体 [BC] を得る。反応は、DMF 又は NMP などの適切な溶媒中で、L-プロリン、ヨウ化銅 (I)、及び炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、25 から 100 ~ 150 の高温の温度で、密封したガラス管中で行われる。中間体 [BC] 中のエステル部分は、スキーム 11 に記載されているような方法によって加水分解されて、対応するカルボン酸を得て、次にこれを、スキーム 10 に記載されているようなアミドカップリング法を用いて [F] などのアミンと反応させ、又はスキーム 11 に記載されているようなアミドカップリング法を用いて [R] などのアミンと反応させ、次に、スキーム 11 に記載されているように還元して、本発明の化合物 (I-M) を得ることができる。

10

## 【0218】

式 (I) の化合物の合成に使用される合成構成要素の調製に有用な方法は、以下のスキームに記載される。当業者は、スキームが、式 (I) の他の化合物、及び式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体を生成するように適合され得ることを認識するであろう。

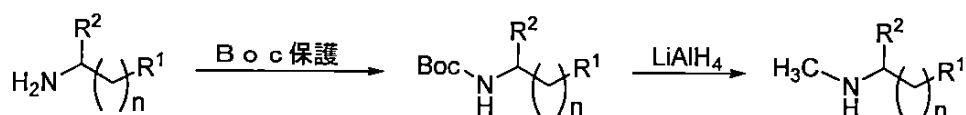
20

## 【0219】

スキーム 14

## 【0220】

## 【化52】



R<sup>2</sup>=H、C<sub>1-4</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>アルキル、  
又はCH<sub>2</sub>CN(C<sub>1-6</sub>アルキル)<sub>2</sub>、 n=0又は1

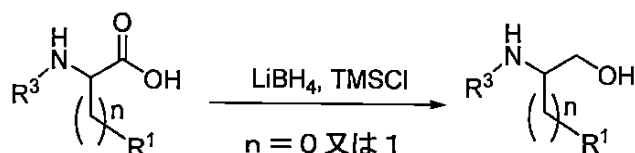
30

## 【0221】

スキーム 15

## 【0222】

## 【化53】



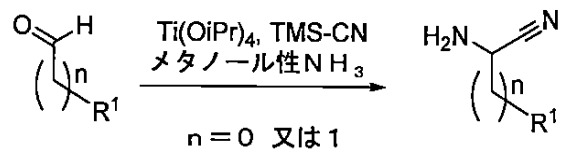
40

## 【0223】

スキーム 16

## 【0224】

## 【化54】



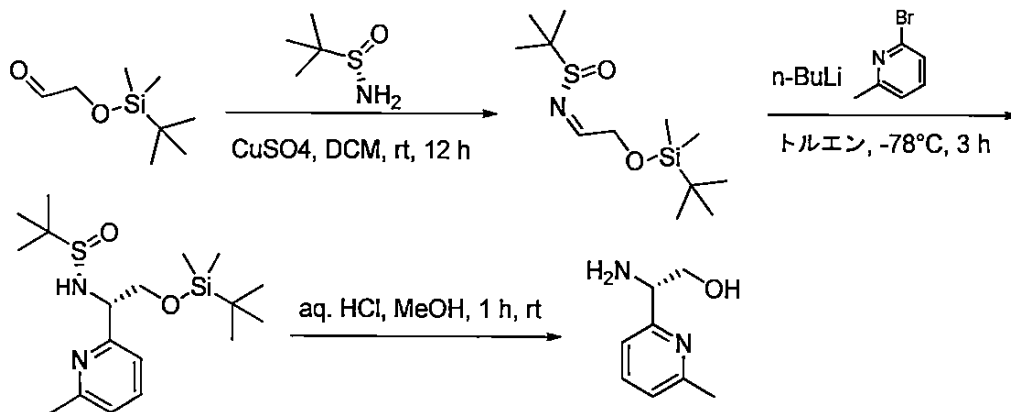
## 【0225】

スキーム17

10

## 【0226】

## 【化55】



20

## 【0227】

式(I)の化合物のプロドラッグとして作用し得る(I-N)及び(I-O)などの化合物の調製に有用な方法の例は、以下のスキーム18及び19に記載される。当業者は、これらのスキームが、式(I)の化合物のプロドラッグとして作用し得るさらなる化合物を生成するように適合され得ることを認識するであろう。

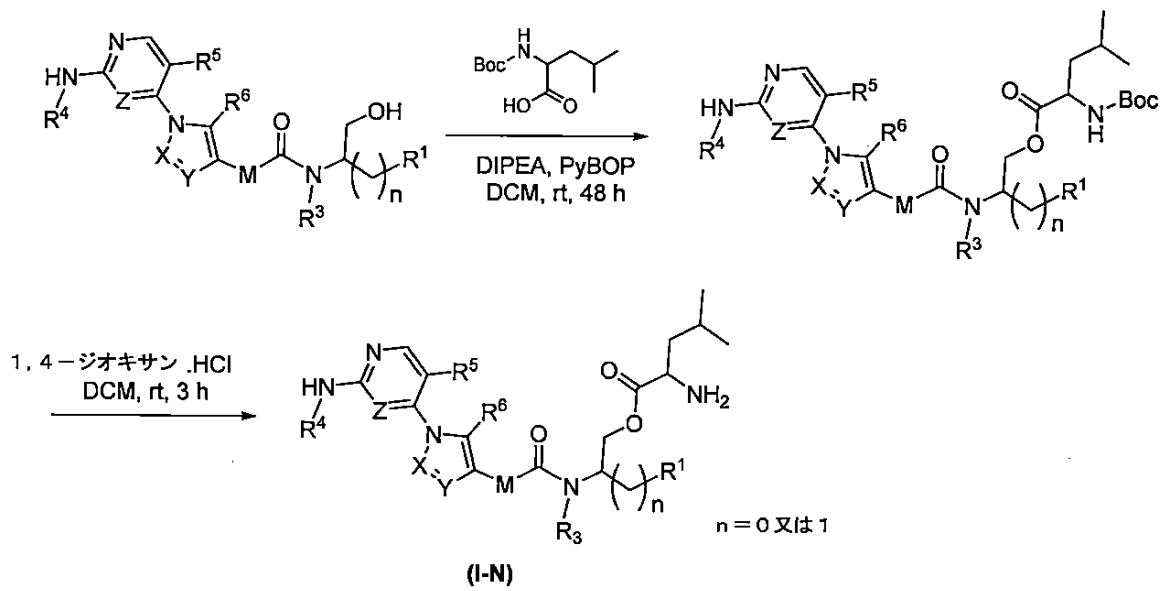
30

## 【0228】

スキーム18

## 【0229】

【化56】



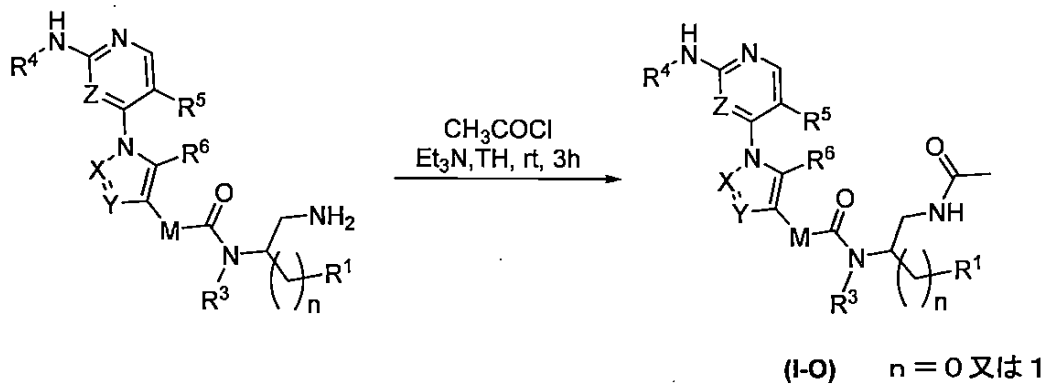
10

【0230】

スキーム19

【0231】

【化57】



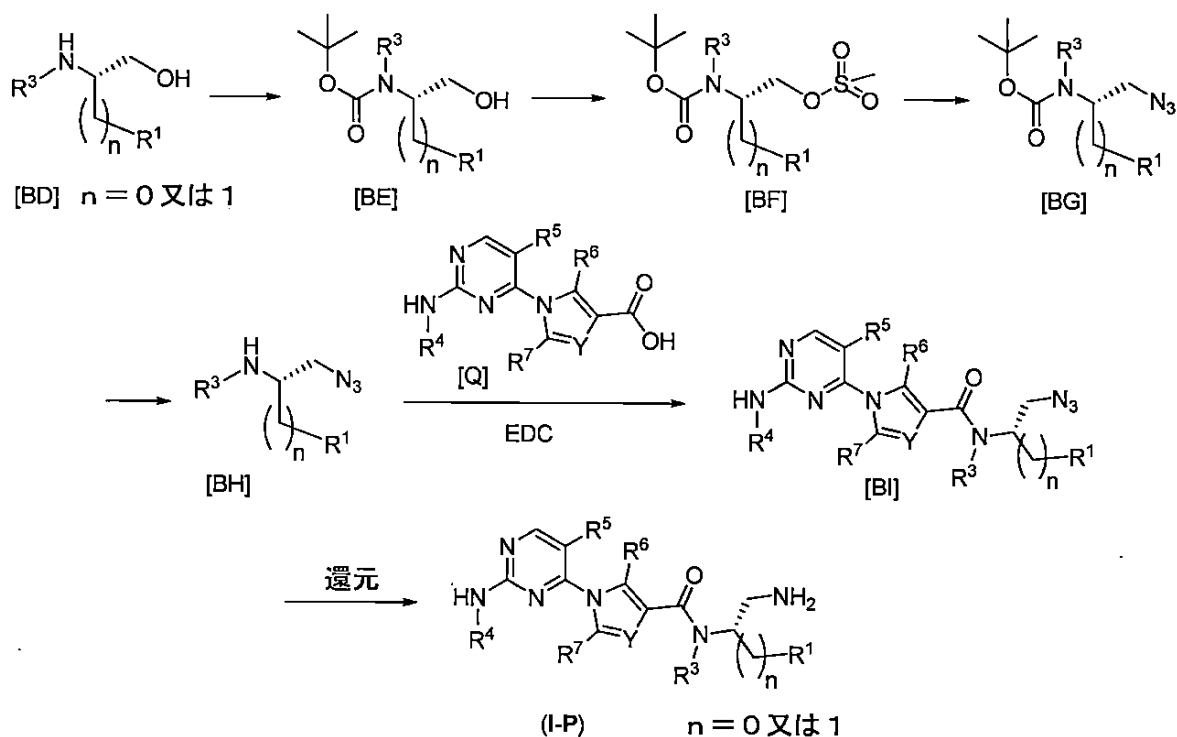
30

【0232】

スキーム20

【0233】

## 【化58】



10

20

## 【0234】

スキーム20は、式(I)の化合物のさらなる調製方法を示し、この例では、Mは結合であり、 $R^2$ は $CH_2NH_2$ であり、ZはNであり、 $X = CR^7$ である。この方法は、スキーム4に記載の方法の代替法を提供する。この方法では、アミノアルコール(この例では単一の鏡像異性体)[BD]を、標準法によりN-Boc保護類似体[BE]に変換し、ヒドロキシル部分は、例えばジクロロメタンなどの溶媒中で塩化メタンスルホン酸及びトリエチルアミンとの反応によって、対応するメタンスルホン酸エステルに変換される。次に、このメタンスルホン酸化合物[BF]をアジ化ナトリウムと反応させて、対応するアジド誘導体[BG]を生成する。アジド反応は、DMF又はNMPなどの適切な溶媒中で実施され、高温、例えば約50℃で実施することができる。次にN-Boc基は、標準的な方法、例えばジオキサン中の4M HClによる処理により除去される。得られたアミノアジド化合物[BH]は、スキーム3の(I-B)の調製について記載したようなアミドカップリング法を用いて、中間体[Q]とカップリングさせてアミド[BI]を生成する。例えば、メタノールなどの溶媒中で亜鉛粉末と塩化アンモニウムとの反応によってアジド部分を還元して、本発明の化合物(I-P)を、この例では単一の鏡像異性体として得ることができる。

30

## 【実施例】

40

## 【0235】

すべての反応は、特に明記しない限り、乾燥窒素及びアルゴン雰囲気下で行った。特に明記しない限り、全ての未加工出発材料、溶媒、及び試薬は、商業的供給源(例えば、Avocado Research Chemicals、Apollo Scientific Limited、Bepharma Ltd.、Combi-Blocks Inc.、Sigma Aldrich Chemicals Pvt. Ltd.、Ultra Labs、Toronto Research Chemicals Inc.、Chemical House、RFCL Limited、Spectro Chem Pvt. Ltd.、Leonid Chemicals、Loba Chemie、Changzhou Yangyuan、NeoSynth.、Rankemなど)から購入して、さらに精製することなくそのまま使用したか、又は当該分野で公知の方法により合成することができる。典型的には、各反応の進行はTLC分析により追跡した。

## 【0236】

50



粗生成物の精製のために、Biotage Isolera (登録商標) One及びCombiFlash (登録商標) (Teledyne Isco) 自動フラッシュ精製システムが一般に使用され、それぞれの方法に記載されている溶出液の組み合わせを使用した。フラッシュクロマトグラフィーは、Chem Labs のシリカゲル (60 ~ 100、100 ~ 200、及び230 ~ 400メッシュ) を用いて、窒素及び/又は圧縮空気を用いて、加圧された溶出液の流れを可能に行った。分取薄層クロマトグラフィー (分取TLC) は、シリカゲル (Analtech, Inc. Delaware, USA からのGF 1500  $\mu$ M 20 x 20 cm、及びGF 2000  $\mu$ M 20 x 20 cm Prep-scoredプレート) を用いて行った。プレコートされたシリカゲルシート (Merck 60 F<sub>254</sub>) を用いて分析薄層クロマトグラフィー (TLC) を実施した。目視検査は、紫外線、p - アニスアルデヒド染色、ニンヒドリン染色、ジニトロフェニルヒドラジン染色、過マンガン酸カリウム染色、又はヨウ素で行った。低温での反応は、例えば0の水/氷及び - 78 のアセトン/ドライアイスなどの冷浴を用いて行った。マイクロ波条件下での反応は、CEM Discover SP 909155 マイクロ波オープンで行った。LabIndia MR-VIS視覚融解範囲装置を用いて融点を決定した。<sup>1</sup>H NMRスペクトルは、Varian V400分光計、Bruker 400 (特に別の指定がない場合) を用いて400 MHzで周囲温度で、テトラメチルシランを内部標準として使用して記録した。化学シフト値は、(百万分率) で示されている。すべての中間体及び最終化合物の質量スペクトルは、6150 SQD装置を備えたAcquity (登録商標) UPLC-SQD (Waters) 及び Agilent 1290 Infinity (登録商標) UHPLCを用いて記録した。HPLCスペクトルは、Agilent 1290 Infinity (登録商標) UHPLC and Alliance (Waters) systemsを用いて記録した。LCMSスペクトルは、ダイオードアレイ検出器 (DAD) 検出LC - MS装置を備えたAgilent 1200 (登録商標) LCMS, Agilent 1290 (登録商標) UHPLC-SQDを使用して、BEH C18及びZorbax (登録商標) HD C18カラム (50 mm x 2.1 mm x 1.7  $\mu$ m) 及び (50 mm x 2.1 mm x 1.8  $\mu$ m)、0.01%のギ酸とアセトニトリル又は0.01%のトリフルオロ酢酸とアセトニトリルの移動相、及び流速0.3 mL/分、カラム温度70 又は50、実行時間3 ~ 5分を使用して記録した。最終化合物のそれぞれの純度は、SQD装置を備えたWaters (登録商標) PDA 及び 6150 SQD装置を備えたAgilent (登録商標) DADを用いて、以下の条件下で記録した：

【0237】

条件1：カラム：BEH C18 (Waters)；移動相：アセトニトリルを有する0.01%酢酸とメタノールを有する0.01%酢酸；勾配：(B/%T)：0/0、1.2/100、2.5/100、2.8/0、3.0/0；流速：0.3 mL/分；温度：70；実行時間：3.0分。

条件2：カラム：Zorbax (登録商標) HD C18；移動相：アセトニトリルを有する0.01%酢酸とメタノールを有する0.01%酢酸；勾配：(B/%T)：0/0、2.5/100、4.5/100、4.8/0、5.0/0；流速：0.3 mL/分；温度：50；実行時間：5.0分

【0238】

本発明の特定の化合物の調製に使用するために、以下のようにして以下の中間体を製造した。

調製1：2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル) アセトニトリル

【0239】

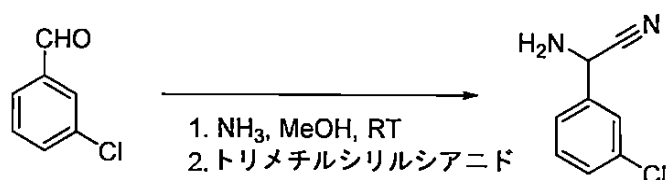
10

20

30

40

## 【化59】



## 【0240】

10

メタノール (100 mL) 中の 3 - クロロベンズアルデヒド (5 g、35.0 mmol) の溶液を、アンモニアガスを用いて室温で 2 時間パージした。混合液を 0 °C に冷却し、トリメチルシリルシアニド (5.293 g、53.0 mmol) を加えた。混合液を室温で 2 時間撹拌した。混合液を減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いて精製して、2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル) アセトニトリルを黄色の固体 (4.8 g、収率 81%) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.57 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 5.06 (s, 1H), 2.92 (s, 2H)。

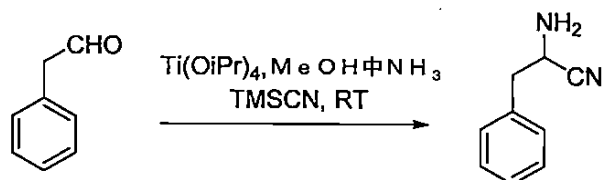
## 【0241】

調製 2 : 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパニトリル

20

## 【0242】

## 【化60】



30

## 【0243】

MeOH (50.0 mL) 中の 2 - フェニルアセトアルデヒド (10.0 g、83.33 mmol) の撹拌溶液に、MeOH (80.0 mL) 中の  $\text{NH}_3$  及び  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (30.7 g、108.33 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。次に、反応混合液にトリメチルシリルシアニド (TMSCN) (14.88 g、149.9 mmol) を加え、次に反応混合液を室温で 20 時間撹拌した。反応混合液を水でクエンチし、得られた白色沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルと合わせ、食塩水 (2 x 15 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を Combiflash により DCM 中の MeOH で溶出して精製して、2 - アミノ - 3 - フェニルプロパニトリル (5.4 g、45%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.37 - 7.21 (m, 5H), 3.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 2.36 (br s, 2H)。LC-MS の正確な計算質量: 146.08、実測値:  $m/z$  147.04  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

## 【0244】

スキーム 1 の代表例:

## 【実施例 1】

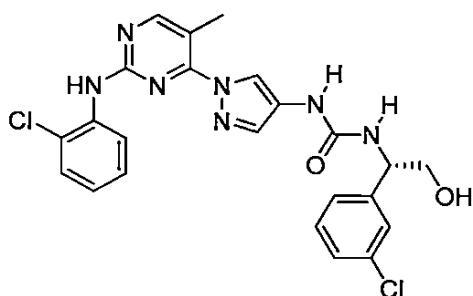
## 【0245】

(S) - 1 - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 3 - (1 - (2 - (2 - クロロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) 尿素 (化合物 # 2)

## 【0246】

50

## 【化61】



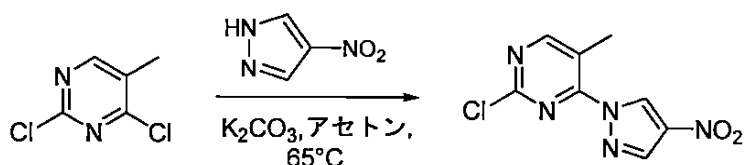
10

## 【0247】

工程1：2-クロロ-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン

## 【0248】

## 【化62】



20

## 【0249】

4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.0g、8.8mmol)、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(1.18g、7.96mmol)、炭酸カリウム(3.6g、26.4mmol)、及びアセトン(30mL)の反応混合液を、65で6時間加熱した。反応混合液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(0.73g、56%)を得た。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.32(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.31(s, 1H), 2.69(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 239.02、実測値: m/z 240.1 [M+H]<sup>+</sup>。

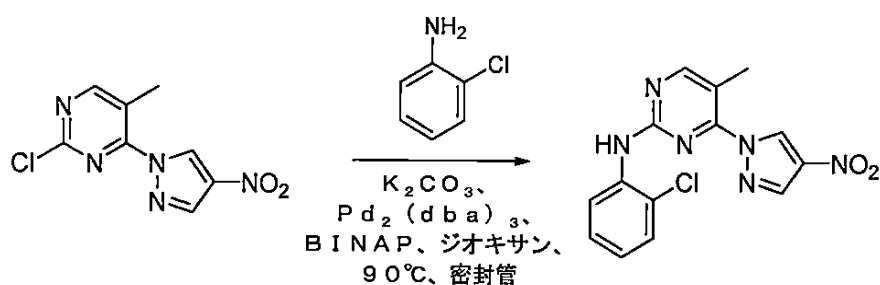
30

## 【0250】

工程2：N-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン

## 【0251】

## 【化63】



40

50

## 【0252】

ガラス管中の2-クロロ-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン(0.4g、1.67mmol)、2-クロロアニリン(0.19mL、1.84mmol)、炭酸カリウム(0.34g、2.5mmol)、及びジオキサン(15mL)の反応混合液を、窒素ガスで20分間パージした。反応混合液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.076g、0.083mmol)、及びBINAP(0.103g、0.167mmol)を加え、これを窒素ガスでさらに15分間パージした後、管を密封し、90で4時間撹拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の20%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン(0.33g、60%)を得た。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.23(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.78(d, J=8Hz, 1H), 7.51(d, J=8Hz, 1H), 7.35(t, J=8Hz, 1H), 7.18(t, 1H, J=8Hz), 2.38(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 330.06、実測値: m/z 331.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

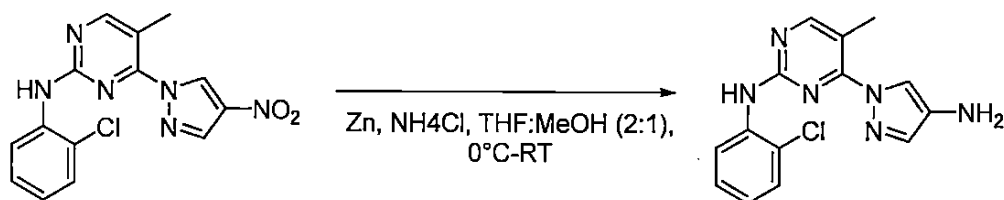
## 【0253】

工程3: 4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-クロロフェニル)-5-メチルピリミジン-2-アミン

## 【0254】

## 【化64】

20



## 【0255】

0に冷却したTHF:メタノール(2:1)(10mL)中の化合物N-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-アミン(0.33g、1.0mmol)の溶液に、亜鉛粉末(0.39g、6.0mmol)、及び塩化アンモニウム(0.43g、8.0mmol)を加えた。混合液を室温で30分間撹拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して、4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-クロロフェニル)-5-メチルピリミジン-2-アミン(0.24g、80%)を得た。この生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.63(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.83(t, J=8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 4.39(s, 2H), 2.40(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 300.09、実測値: m/z 301.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

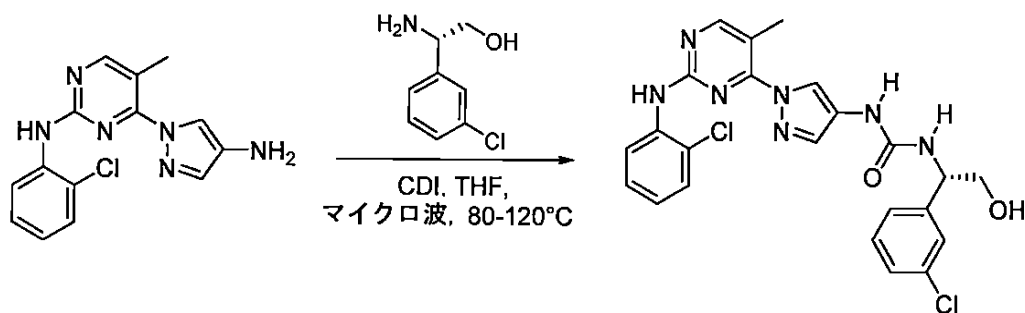
40

## 【0256】

工程4: (S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)ピラゾール-4-イル)尿素

## 【0257】

## 【化65】



10

## 【0258】

CEMマイクロ波バイアル中の4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2-クロロフェニル)-5-メチルピリミジン-2-アミン(0.15g、0.5mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.32g、2.0mmol)、及びTHF(5mL)の反応混合液を、85で20分間CEMマイクロ波中で撹拌した。この反応混合液に(S)-2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール(0.25g、1.5mmol)を加え、CEMマイクロ波中で120で20分間撹拌した。反応混合液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてDCM中のメタノールを使用する分取薄層クロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素(0.02g、8%)を得た。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.79(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26(m, 4H), 7.13(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8 Hz, 1H), 4.99 - 4.91(m, 1H), 4.74 - 4.72(m, 1H), 3.65 - 3.55(m, 2H), 2.41(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 497.11、実測値: m/z 498.3 [M+]<sup>+</sup>; HPLC純度: 99.17%。

20

## 【0259】

スキーム2の代表例:

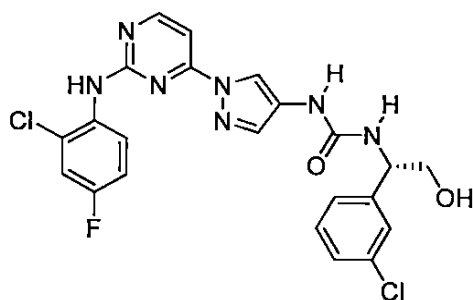
## 【実施例2】

## 【0260】

(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(5-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(化合物#20)

## 【0261】

## 【化66】

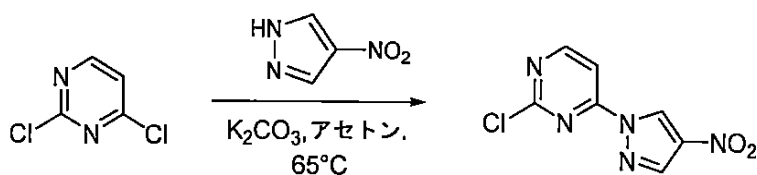


40

## 【0262】

50

工程 1 : 2 - クロロ - 4 - ( 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリミジン  
 【 0 2 6 3 】  
 【 化 6 7 】



10

【 0 2 6 4 】

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール ( 4 . 0 g 、 3 5 . 3 m m o l ) 、 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 5 . 2 3 g 、 3 5 . 3 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 1 4 . 6 g 、 1 0 6 m m o l ) 、 及びアセトン ( 2 0 0 m L ) の反応混合液を、65 で4時間加熱した。反応混合液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - クロロ - 4 - ( 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリミジン ( 1 . 7 g 、 2 1 % ) を得た。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz ,  $CDCl_3$  ) : 9.30 ( s , 1H ) , 8.78 ( d , J = 5.6 Hz , 1H ) 8.32 ( s , 1H ) , 7.74 ( d , J = 5.2 Hz , 1H ) 。

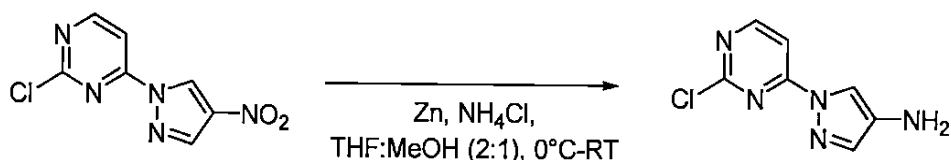
20

【 0 2 6 5 】

工程 2 : 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン

【 0 2 6 6 】

【 化 6 8 】



30

【 0 2 6 7 】

0 に冷却した THF : メタノール ( 2 : 1 ) ( 2 0 m L ) 中の 2 - クロロ - 4 - ( 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリミジン ( 0 . 4 g 、 1 . 7 7 m m o l ) の溶液に、亜鉛粉末 ( 0 . 7 g 、 1 0 . 6 m m o l ) 及び塩化アンモニウム ( 0 . 7 5 g 、 1 4 . 1 6 m m o l ) を加えた。混合液を室温で30分間攪拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から溶媒を留去し、残渣を水に懸濁し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して、1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン ( 0 . 3 3 g 、 9 7 % ) を得た。この生成物をさらに精製することなく次の工程で使用した。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz ,  $DMSO-d_6$  ) : 8.60 ( d , J = 5.6 Hz , 1 H ) , 7.76 ( s , 1H ) , 7.71 ( d , J = 8 Hz , 1H ) , 7.58 ( s , 1H ) , 5.21 ( br s , 2H ) 。 LC - MS の正確な計算質量 : 195.03、実測値 : m/z 196.1 [M+]<sup>+</sup>。

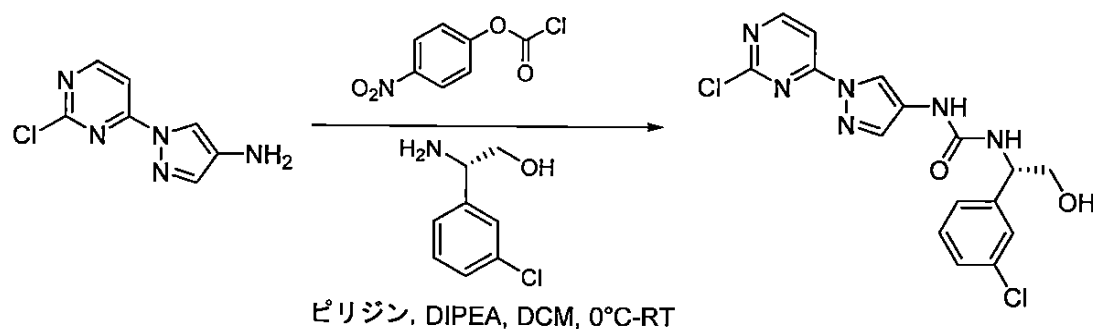
40

【 0 2 6 8 】

工程 3 : ( S ) - 1 - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( 1 - ( 2 - クロロピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) 尿素

【 0 2 6 9 】

## 【化69】



10

## 【0270】

DCM (6 mL) 中の 1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミン (0.1 g, 0.51 mmol)、ピリジン (0.041 mL, 0.51 mmol) の混合液を 0 に冷却し、次に 4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (0.102 g, 0.51 mmol) を加え、混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合液を 0 に冷却し、DIPEA (0.28 mL, 1.53 mmol) 及び (S)-2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール (0.088 g, 0.51 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を DCM で希釈し、水及び食塩水で洗淨した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の 60% 酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素 (0.045 g, 23%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8 Hz, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H)。LC-MS の正確な計算質量: 392.06、実測値: m/z 393.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

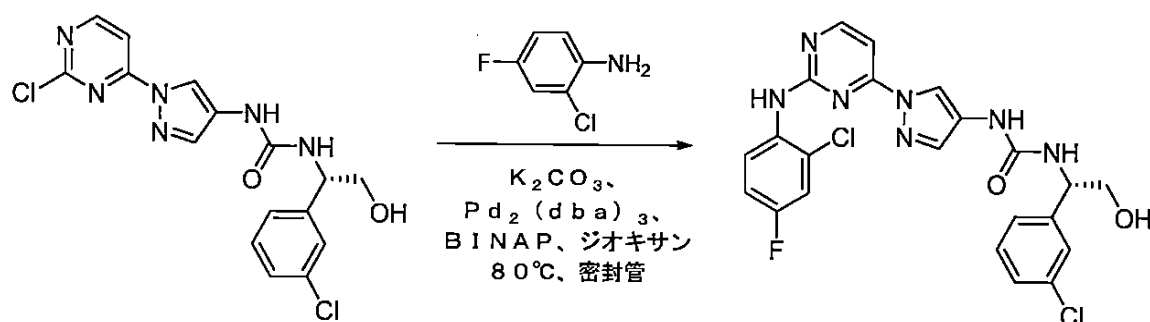
## 【0271】

工程 4: (S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素

30

## 【0272】

## 【化70】



40

## 【0273】

ガラス管中で (S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素 (0.02 g, 0.05 mmol)、2-クロロ-4-フルオロアニリン (0.009 g、

50

0.6 mmol)、炭酸カリウム(0.01 g、0.075 mmol)、及びジオキサン(2 mL)の混合液を、窒素ガスで20分間パージした。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.002 g、0.0025 mmol)及びBINAP(0.003 g、0.005 mmol)を反応混合液に加え、これを窒素ガスでさらに15分間パージした。管を密封し、90 で4時間加熱した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から溶媒を留去した。残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の60%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-(1-(2-(2-クロロ 4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素(0.003 g、12%)を得た。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 及び数滴の MeOD): 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 1H) 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 4.87 - 4.84 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H)。LC-MSの正確な計算質量: 501.09、実測値: m/z 502.3 [M+H]<sup>+</sup>。HPLC純度: 98.17%。

10

## 【実施例3】

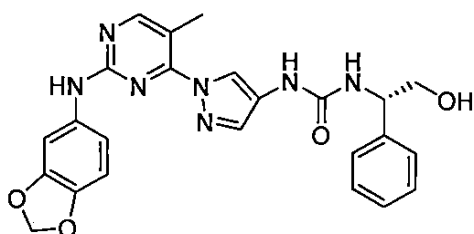
## 【0274】

(S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素(化合物#55)

20

## 【0275】

## 【化71】



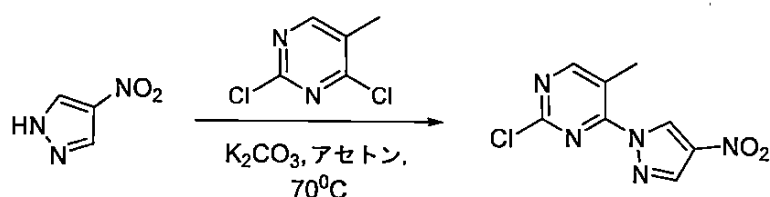
30

## 【0276】

工程1: 2-クロロ-5-メチル-4-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン

## 【0277】

## 【化72】



40

## 【0278】

アセトン(100 mL)中の4-ニトロ-1H-ピラゾール(4.0 g、35.36 mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(14.66 g、106.1 mmol)を加えた。混合液を室温で15分間攪拌し、続いて2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(5.76 g、35.36 mmol)を加え、次に混合液を70 で8時間攪拌した。反応を水

50



(100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、続いて食塩水 (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより n - ヘキサン中の 8 % 酢酸エチルで溶出して精製し、2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン を無色の固体 (4.2 g、収率 50%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>):

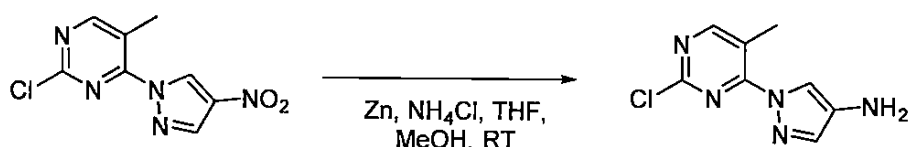
9.31 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 2.68 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 239.02、実測値: m/z 240.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0279】

工程 2: 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン

【0280】

【化73】



【0281】

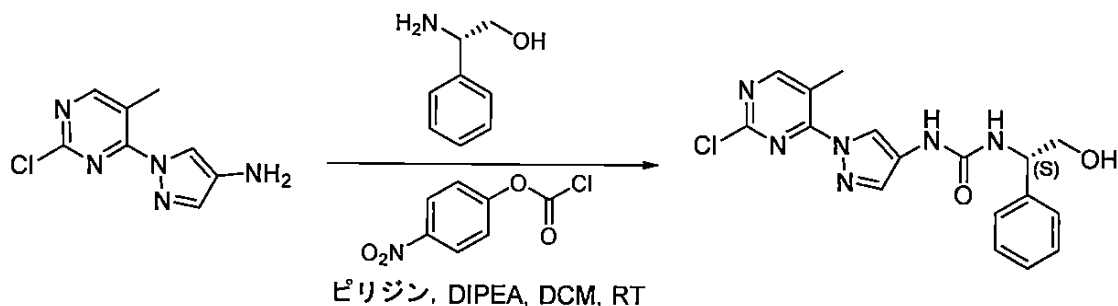
THF:メタノール (50:25 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリミジン (4.2 g、17.2 mmol) の攪拌溶液に、塩化アンモニウム (6.85 g、172.0 mmol) 及び亜鉛 (5.28 g、87.4 mmol) を加え、次に反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。次に、反応混合液をメタノール (50 mL) を用いてセライトに通して濾過し、濾液から減圧下で溶媒を除去した。次にこれを水 (100 mL) と合わせ、酢酸エチル (3 × 100 mL) 続いて食塩水 (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミンをオフホワイトの固体 (3.0 g、収率 82%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 (d, J=8 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 209.04、実測値: m/z 210.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0282】

工程 3: (S) - 1 - (1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) 尿素

【0283】

【化74】



【0284】

DCM (15 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (0.2 g、0.95 mmol) の攪拌溶液に、4 - ニトロフ

10

20

30

40

50

エニルカルボノクロリデート (0.23 g, 0.11 mmol) を 0 で加え、次に混合液を室温で 2 時間撹拌した。次に混合液に、DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol)、DCM (3 mL) 中の (S)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (0.13 g, 0.95 mmol)、及びピリジン (0.08 mL, 0.95 mmol) を加え、反応混合液を室温で一晩撹拌した。反応混合液に水 (25 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、エーテルで洗浄し、次に高真空下で乾燥させて、(S)-1-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素をオフホワイトの固体 (0.1 g, 28%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>): 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.3 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 372.11、実測値: m/z 373.1 [M+H]<sup>+</sup>。

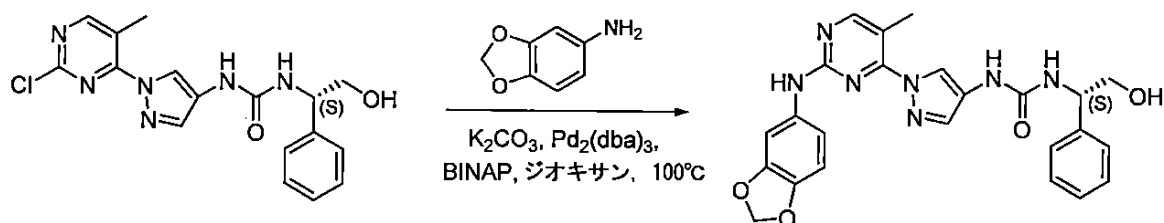
10

## 【0285】

工程 4: (S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素

## 【0286】

## 【化75】



20

## 【0287】

ジオキサール (5 mL) 中の (S)-1-(1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素 (0.1 g, 0.26 mmol) の撹拌溶液に、炭酸カリウム (0.055 g, 0.40 mmol)、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-アミン (0.044 g, 0.32 mmol)、及び 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (0.016 g, 0.026 mmol) を加えた。次に、混合液をアルゴンガスで 20 分間脱気し、続いてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.012 g, 0.013 mmol) を加え、次に混合液を密封ガラス管中で 100 で 4 時間撹拌した。反応混合液をセライト床で濾過し、濾液を水 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより DCM 中 3-5% メタノールで溶出して精製し、(S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素をオフホワイトの固体 (4 mg, 4%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 473.18、実測値: m/z 474.5 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 純度: 98.33%、キラル HPLC 純度: 99.01%、融点: 208.3。

30

40

50

【 0 2 8 8 】

一般的スキーム 3 の代表例 :

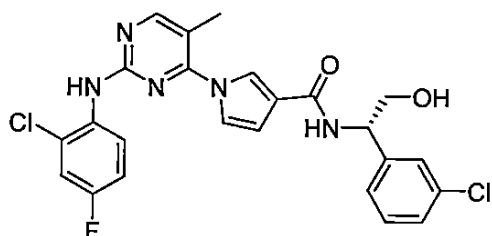
【 実施例 4 】

【 0 2 8 9 】

( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ( 化合物 # 2 9 )

【 0 2 9 0 】

【 化 7 6 】



10

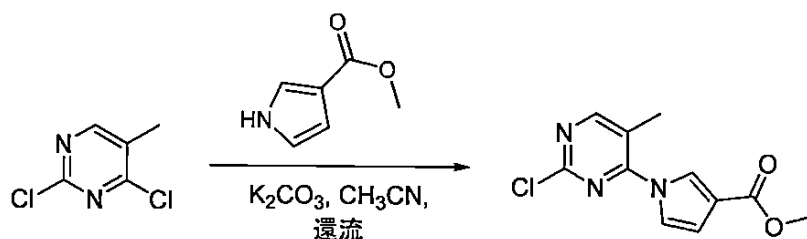
【 0 2 9 1 】

工程 1 : 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル

20

【 0 2 9 2 】

【 化 7 7 】



30

【 0 2 9 3 】

アセトニトリル ( 1 0 0 m L ) 中の 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル ( 3 . 0 g 、 2 4 m m o l ) の溶液に、 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン ( 5 . 9 g 、 3 6 m m o l ) 及び炭酸カリウム ( 6 . 6 g 、 4 8 m m o l ) を加えた。反応液を還流下で 1 2 時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル ( 5 0 0 m L ) で希釈し、次に水及び食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルをオフホワイトの固体 ( 3 . 2 g 、 5 3 % ) として得た。<sup>1</sup>HMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 1 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 7 9 ( t , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 2 . 5 1 ( s , 3 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 2 5 1 . 0 5 、実測値 : m / z 2 5 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup>。

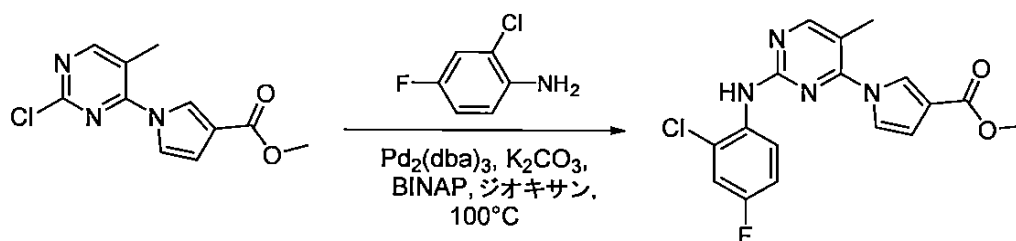
40

【 0 2 9 4 】

工程 2 : 1 - ( 2 - ( ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル

【 0 2 9 5 】

## 【化78】



10

## 【0296】

ジオキサン(10 mL)中の1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(0.3 g、0.1195 mmol)の溶液に、2-クロロ-4-フルオロアニリン(0.17 g、0.1195 mmol)及び炭酸カリウム(0.24 g、1.17 mmol)を加えた。得られた反応混合液を窒素ガスで15分間パージし、次に2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(0.074 g、0.119 mmol)及びパラジウム(ジベンジリジンアセトン)ジパラジウム(0)(0.054 g、0.059 mmol)を加えた。反応混合液を100で12時間攪拌した。反応混合液を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、セライト床で濾過した。床を酢酸エチル(2×50 mL)で洗浄した。濾液を冷水で数回、次に食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルをオフホワイトの固体(0.25 g、58%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.40 - 8.36 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.77 - 6.76 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 360.08、実測値: m/z 361.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

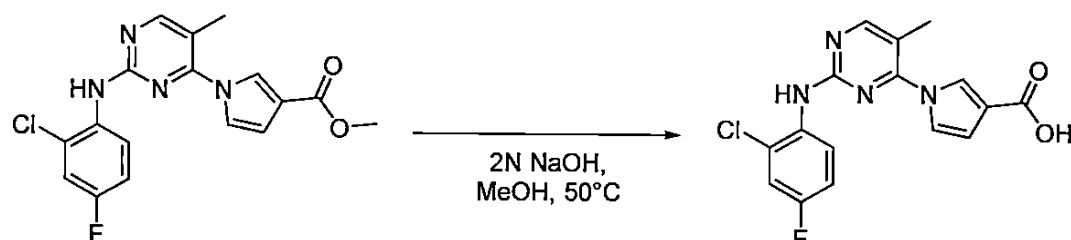
## 【0297】

工程3: 1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

30

## 【0298】

## 【化79】



40

## 【0299】

メタノール(20.0 mL)中の1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(0.25 g、0.833 mmol)の溶液に、2N水酸化ナトリウム溶液(10 mL)を加えた。反応混合液を50で2時間攪拌した。メタノールを減圧下で除去し、希塩酸を加えてpHを約6.5~7に調整した。水層を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-

50

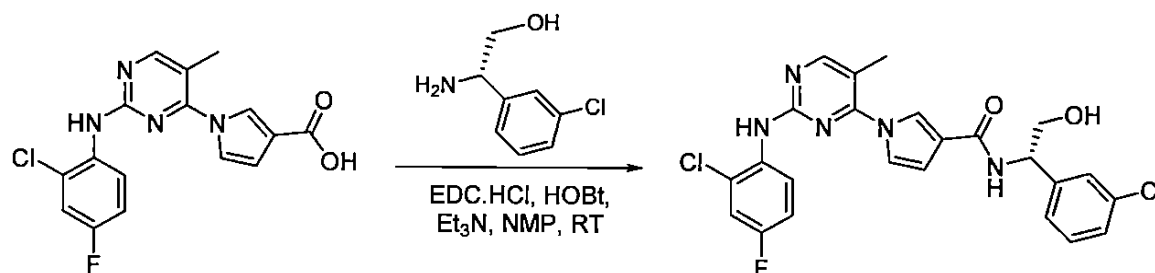
イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸をオフホワイトの固体 (0.17 g、71%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.14 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.57 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)。LC - MSの正確な計算質量: 346.06、実測値: m/z 347.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0300】

工程4: (S) - 1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【0301】

【化80】



【0302】

NMP (2.0 mL) 中の 1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (0.05 g、0.144 mmol) の溶液に、(S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル) エタノール (0.029 g、0.173 mmol)、EDC (0.055 g、0.288 mmol)、及び HOBT (0.005 g、0.043 mmol) を加えた。得られた反応混合液に、室温でトリエチルアミン (0.04 g、0.432 mmol) を滴下した。反応混合液を室温で 15 時間攪拌した。反応混合液を冷水 (10 mL) に注ぎ、次に酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を少量の DCM に溶解し、エーテルで希釈した。溶媒をデカントした。生成した固体をエーテル及び n - ペンタンで洗浄して、(S) - 1 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 (0.022 g、31%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。LC - MSの正確な計算質量: 499.10、実測値: m/z 500.3 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 純度: 99.03%, キラル HPLC: 99.66%。

【実施例5】

【0303】

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ((2 - シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 # 39)

【0304】

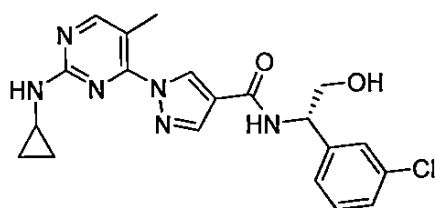
10

20

30

40

## 【化 8 1】

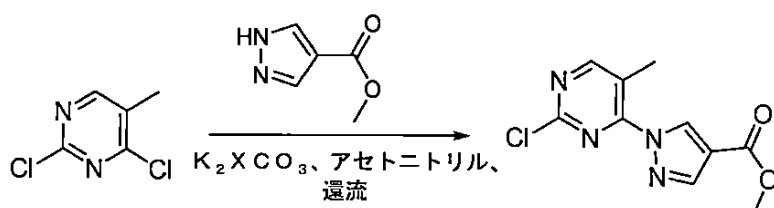


## 【0305】

工程 1 : 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル

## 【0306】

## 【化 8 2】



## 【0307】

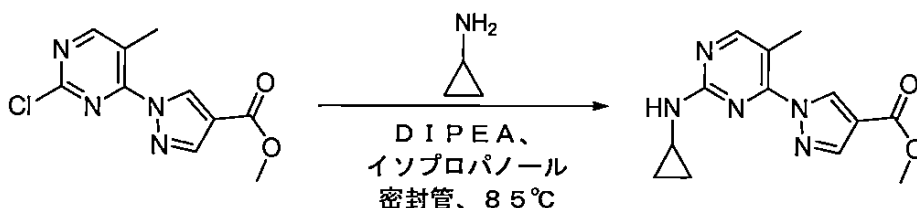
アセトニトリル ( 2 0 m L ) 中の 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 1 . 0 0 g 、 6 . 1 3 4 m m o l ) の 攪 拌 溶 液 に 、 炭 酸 カ リ ウ ム ( 2 . 5 4 3 g 、 1 8 . 4 0 m m o l ) を 加 え 、 混 合 液 を 室 温 で 5 分 間 攪 拌 し た 。 こ の 混 合 液 に 2 , 4 - ジ ク ロ ロ - 5 - メチルピリミジン ( 0 . 7 7 3 g 、 6 . 1 3 4 m m o l ) を 加 え 、 混 合 液 を 8 0 ° C で 一 晩 攪 拌 し た 。 混 合 液 を 冷 却 し 、 水 ( 1 5 m L ) を 加 え 、 混 合 液 を 酢 酸 エ チ ル ( 3 × 5 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 次 に 減 圧 下 で 溶 媒 を 留 去 し 、 残 渣 を 、 溶 離 液 と し て n - ヘ キ サ ン 中 の 酢 酸 エ チ ル を 用 い る 勾 配 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー により精製して、1-(2-(2,4-dichloro-5-methylpyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-carboxylic acid methyl ester を 無 色 の 固 体 ( 0 . 6 5 g 、 4 2 % ) と し て 得 た 。 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 9 . 0 8 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 2 . 6 7 ( s , 3 H ) 。

## 【0308】

工程 2 : 1 - ( 2 - ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル

## 【0309】

## 【化 8 3】



## 【0310】

イソプロパノール ( 7 m L ) 中の 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル

10

20

30

40

50

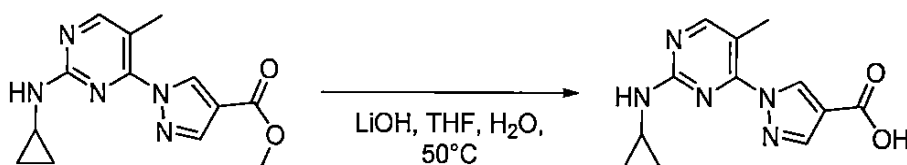
) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.3 g, 1.18 mmol) の溶液に、DIPEA (0.43 mL, 2.47 mmol) 及びシクロプロピルアミン (0.09 mL, 1.3 mmol) を加えた。反応混合液を、密封ガラス管中で 85 で一晩撹拌した。反応混合液を冷却し、水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルを無色の固体 (0.17 g, 52%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.97 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 0.87-0.83 (m, 2H), 0.56 (t, J=7.2 Hz, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 273.12、実測値: m/z 274.6 [M+H]<sup>+</sup>。

【0311】

工程 3: 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

【0312】

【化 8 4】



【0313】

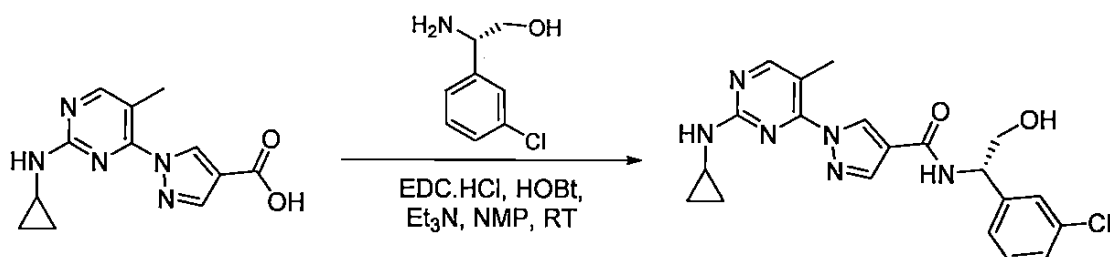
THF (7 mL) 及び水 (1 mL) 中の 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.2 g, 0.72 mmol) の撹拌溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.306 g, 7.29 mmol) を加えた。反応混合液を 50 で 4 時間撹拌した。混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、1 N HCl を加えて中和した (pH 約 7)。生成した固体を濾過して、1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を無色の固体 (0.122 g, 65%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.0 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.48-0.44 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 259.11、実測値: m/z 260.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0314】

工程 4: (S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド

【0315】

【化 8 5】



10

20

30

40

50

## 【0316】

NMP (0.8 mL) 中の 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (0.035 g, 0.134 mmol) の攪拌溶液に、EDC (0.051 g, 0.26 mmol)、HOBt (0.005 g, 0.04 mmol)、及びトリエチルアミン (0.05 mL, 0.4 mmol) を加え、次に混合液を室温で 10 分間攪拌した。この混合液に、(S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル) エタノール (0.027 g, 0.16 mmol) を加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いるカラムクロマトグラフィにより精製して、(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミドを無色の固体 (0.011 g, 20%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.00 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.48 (d, J = 2.4 Hz, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 412.14、実測値: m/z 413.2 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 純度: 99.32%, キラル HPLC 純度: 99.76%。

10

## 【0317】

一般的スキーム 4 の代表例:

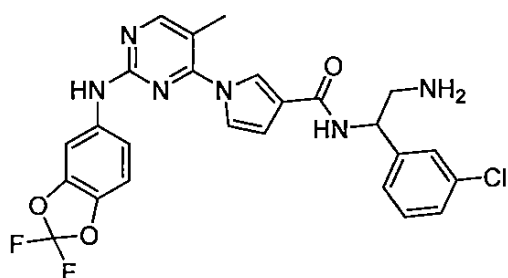
## 【実施例 6】

## 【0318】

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド (化合物 # 136)

## 【0319】

## 【化 86】



30

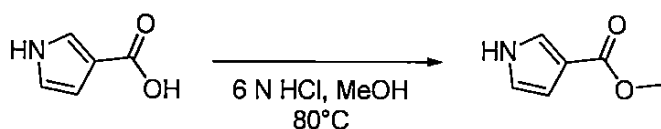
## 【0320】

工程 1: 1H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル

40

## 【0321】

## 【化 87】



## 【0322】

0 ~ 5 に冷却したメタノール (40 mL) 中の 1H - ピロール - 3 - カルボン酸 (4

50



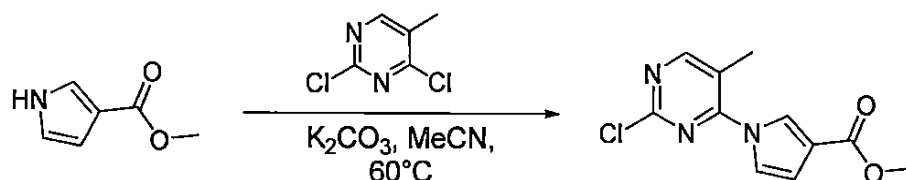
. 3 g、38.7 mmol) の溶液に、6 N HCl (9 mL) を加えた。混合液を室温で5分間攪拌し、次に一晩加熱還流した。反応混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、次に0°Cに冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えてpH約7に調整した。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを褐色の固体(4 g、83%)として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.56 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 125.05、実測値: m/z 126.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0323】

工程2: 1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

【0324】

【化88】



【0325】

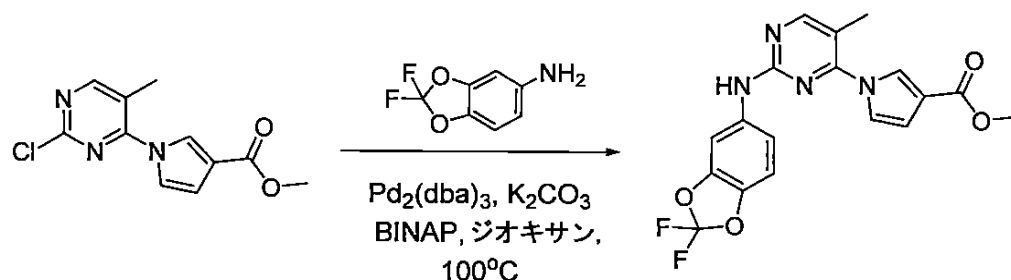
アセトニトリル(50 mL)中の1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(1.4 g、11.2 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(3.09 g、22.4 mmol)を加えた。混合液を室温で15分間攪拌し、次に2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(2.738 g、16.8 mmol)を加えた。得られた混合液を一晩加熱還流した。反応混合液を冷却し、次に減圧下で溶媒を留去し、水と合わせ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルを白色の固体(1.2 g、43%)として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 6.78-6.77 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 251.05、実測値: m/z 252.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0326】

工程3: 1-(2-(2-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル

【0327】

【化89】



【0328】

10

20

30

40

50

ジオキサン (20 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル (3.1 g、12.31 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.549 g、18.47 mmol)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (0.766 g、1.231 mmol)、及び 2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - アミン (2.23 g、12.92 mmol) を加えた。反応混合液をアルゴンで 15 分間脱気し、続いてトリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (0.563 g、0.615 mmol) を加えた。得られた混合液を密封ガラス管中で 100 °C で 9 時間攪拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルをオフホワイトの固体 (2.3 g、48%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, merged with CDCl<sub>3</sub> peak, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 388.10、実測値: m/z 389.3 [M+H]<sup>+</sup>。

10

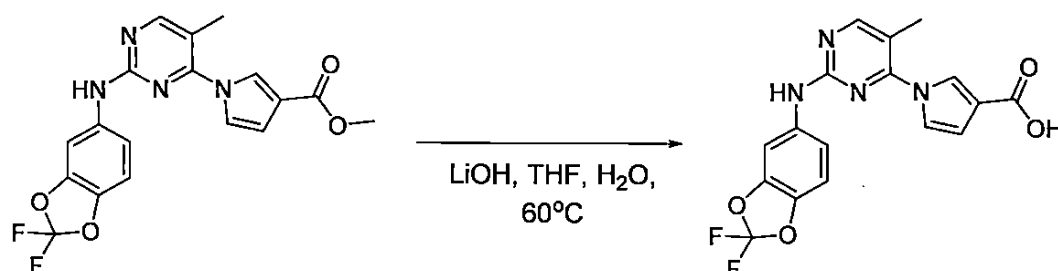
【0329】

工程 4: 1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

20

【0330】

【化90】



30

【0331】

THF (40 mL) 及び水 (20 mL) 中の 1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル (1.0 g、2.5 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.648 g、15.4 mmol) を加えた。得られた混合液を 70 °C で 12 時間加熱還流した。反応混合液を冷却し、次に減圧下で濃縮し、1 N HCl を加えて pH 約 6 に調整した。固体を濾過し、n - ペンタン及びジエチルエーテルで洗浄して、1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸を白色の固体 (0.85 g、88%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.98 (br s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.36 (d, 2H J=8 Hz), 7.0 (d, 1H J=8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 374.08、実測値: m/z 375.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

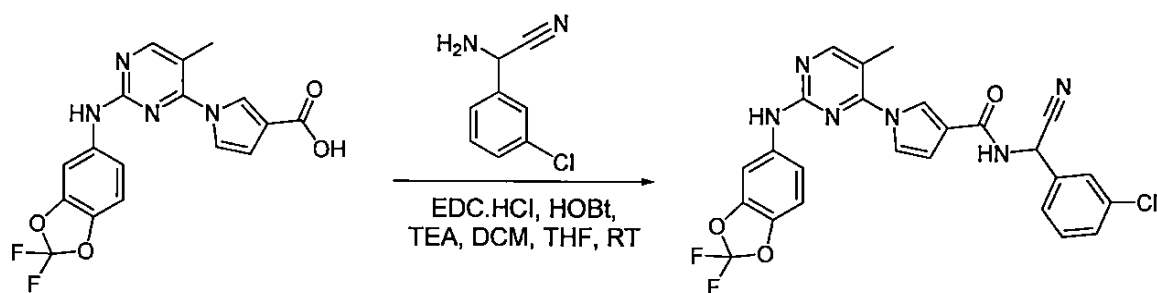
【0332】

工程 5: N - ((3 - クロロフェニル) (シアノ) メチル) - 1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

50

【 0 3 3 3 】

【 化 9 1 】



【 0 3 3 4 】

DCM (15 mL) 及び THF (3 mL) 中の 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ( 0 . 2 g , 0 . 5 3 m m o l ) の溶液にトリエチルアミン ( 0 . 2 mL , 1 . 6 m m o l ) を加え、混合液を窒素雰囲気下で 5 分間撹拌した。次に、混合液に 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) アセトニトリル ( 0 . 1 g , 0 . 6 4 m m o l ) 、 EDC ( 0 . 2 g , 1 . 0 6 m m o l ) 、 及び H O B t ( 0 . 0 2 1 g , 0 . 1 6 m m o l ) を加えた。得られた混合液を室温で一晩撹拌した。反応混合液を水でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - ( ( 3 - クロロフェニル ) ( シアノ ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドを白色の固体 ( 0 . 1 g , 3 6 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) : 8.35 ( s , 1 H ) , 7.95 ( s , 1 H ) , 7.6 ( s , 1 H ) , 7.56 ( s , 1 H ) , 7.4 ( d , J = 6.8 Hz , 1 H ) , 7.41-7.38 ( m , 3 H ) , 7.0-6.99 ( m , 2 H ) , 6.6 ( s , 1 H ) , 6.4 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 6.34 ( d , J = 8.8 Hz , 2 H ) , 2.4 ( s , 3 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 522.10、実測値 : m/z 523.2 [ M + H ] <sup>+</sup> , H P L C 純度 : 98.03%。

20

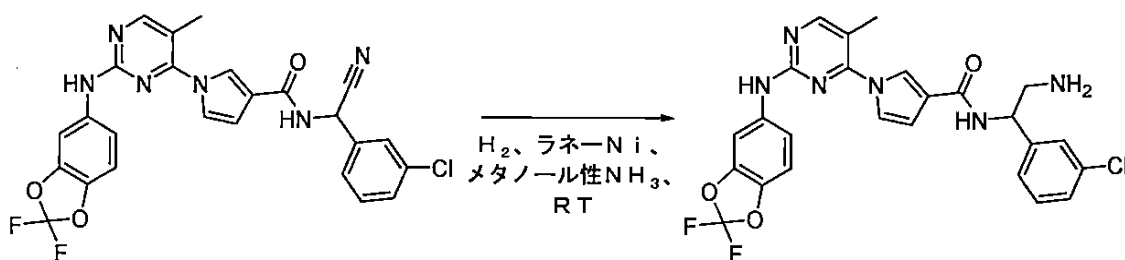
30

【 0 3 3 5 】

工程 6 : N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ 1 ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 3 3 6 】

【 化 9 2 】



【 0 3 3 7 】

メタノール ( 1 0 mL ) 中の N - ( 3 - クロロフェニル ) ( シアノ ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 5 - イル ) アミノ )

50

- 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド (0.1 g、0.191 mmol) の溶液に、0 でメタノール性アンモニア (20 mL) を加え、次にラネーニッケル (0.05 g) を加えた。得られた反応混合液を、ブラダー (bladder) を用いて水素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 (0.03 g、30%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, merged with CDCl<sub>3</sub> peak, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 526.13、実測値: m/z 527.5 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【実施例 7】

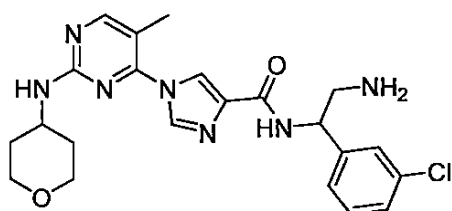
## 【0338】

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 # 225)

## 【0339】

## 【化 93】

20



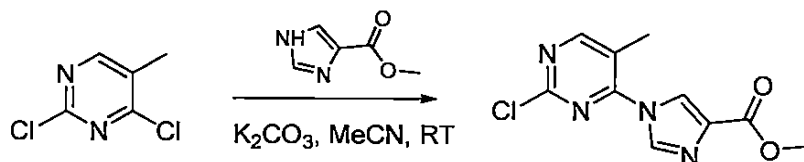
## 【0340】

工程 1: 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

## 【0341】

## 【化 94】

30



40

## 【0342】

アセトニトリル (200 mL) 中の 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (10.37 g、74.0 mmol) の溶液に、2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (10 g、61.7 mmol) 及び炭酸カリウム (25.5 g、185.2 mmol) を加え、次に混合液を不活性雰囲気下で室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4

50

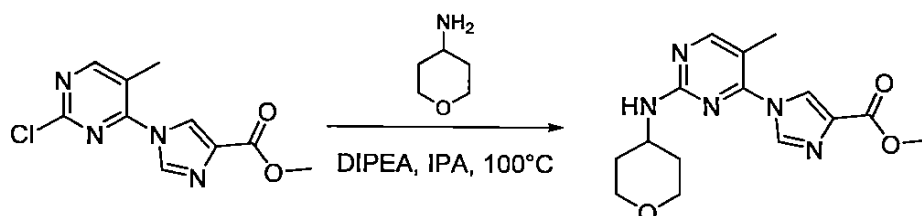
-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルを白色の固体(11g、75%)として得た。1HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). LC-MSの正確な計算質量: 252.04、実測値: m/z 253.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0343】

工程2: 1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

【0344】

【化95】



10

【0345】

イソプロパノール(30mL)中の1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(5g、19.7mmol)の溶液に、DIPEA(7.658g、59.0mmol)及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(2.402g、23.0mmol)を加えた。得られた混合液を密封ガラス管中で100で17時間撹拌した。反応混合液を室温に冷却し、結晶を形成させた。結晶を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルをオフホワイトの固体(5.2g、83%)として得た。1HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), LC-MSの正確な計算質量: 317.15、実測値: m/z 318.2 [M+H]<sup>+</sup>。

20

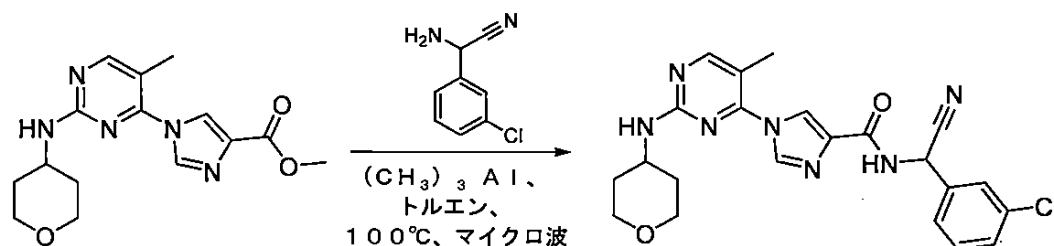
30

【0346】

工程3: N-((3-クロロフェニル)(シアノ)メチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【0347】

【化96】



40

【0348】

トルエン(20mL)中の1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル(0.500g、1.57mmol)の溶液に、2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)アセトニトリル(0.392g、2.3mmol)及びトリメチルアルミニウム(ト

50

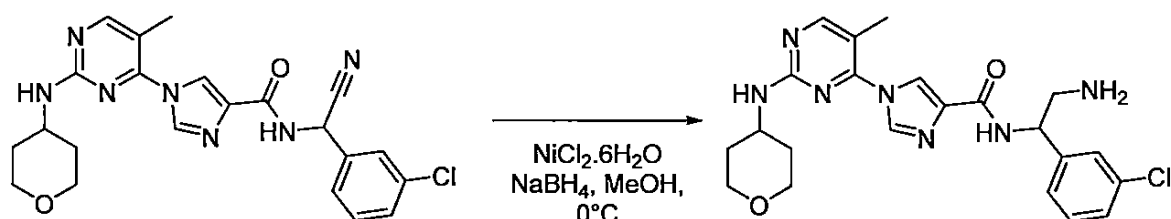
ルエン中の 2 M 溶液； 1.96 mL、2.5 当量）を加えた。得られた混合液を 100 で 1 時間 CEM マイクロ波中で撹拌した。反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を冷水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより 2 回精製して、N - ( ( 3 - クロロフェニル ) ( シアノ ) メチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドを黄色の固体 ( 0.29 g ) として得た。LC - MS 精密質量計算値：451.15、実測値：m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 3 4 9 】

工程 4：N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 3 5 0 】

【 化 9 7 】



【 0 3 5 1 】

メタノール ( 15 mL ) 中の N - ( ( 3 - クロロフェニル ) ( シアノ ) メチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 0.700 g、1.54 mmol ) の溶液に、二塩化ニッケル六水和物 ( 0.552 g、2.3 mmol ) を 0 で不活性雰囲気下に加え、次に混合液を撹拌して透明な溶液を得た。反応混合液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 0.175 g、4.6 mmol ) を 0 でゆっくり加え、次に混合液を 0 で 10 分間撹拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( ラセミ混合液 ) をオフホワイトの固体 ( 0.050 g、7% ) として得て、これをキラル HPLC 分離に直接使用した。同様の方法で調製した別のバッチについて得られたデータ：<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.53 ( d, J = 8 Hz, 1H ), 8.32 ( s, 1H ), 8.25 ( s, 1H ), 8.06 ( s, 1H ), 7.40 ( s, 1H ), 7.32-7.27 ( m, 4H ), 4.98-4.88 ( m, 1H ), 3.83-3.81 ( m, 3H ), 3.37-3.35 ( m, 2H ), 2.95-2.88 ( m, 2H ), 2.16 ( s, 3H ), 1.79 ( d, J = 11.2 Hz, 2H ), 1.50 - 1.40 ( m, 2H ). LC - MS の正確な計算質量：455.18、実測値：m/z 456.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【 実施例 8 】

【 0 3 5 2 】

実施例 8 a：鏡像異性体 # 1、( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；及び

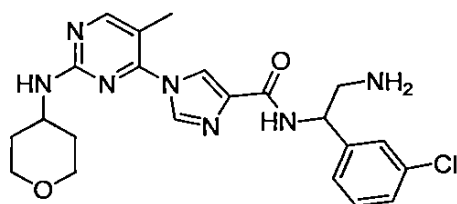
【 0 3 5 3 】

実施例 8 b：鏡像異性体、( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( それぞれ化合物 #

225 a 及び化合物 # 225 b )

【0354】

【化98】



10

【0355】

ラセミ体 N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 50 mg ) を、50 : 50 のメタノール / D C M ( 1 m L ) に溶解し、Chiralpak ( 登録商標 ) I A カラム [ 250 mm x 4 . 6 mm x 5 μ m ] を用い、0 . 01 % ジエチルアミン ( 100 % ) を有するイソプロピルアルコールを移動相とするキラル H P L C 精製に供した ; 流速 1 m L / 分。2 つの鏡像異性体の溶出画分を別々に集め、これらの画分から別々に溶媒を留去して、12 mg ( 48 % 回収 ) の鏡像異性体 # 1 ( ( S ) 、化合物 # 225 a ) を第 1 の溶出鏡像異性体として得て、10 mg ( 40 % 回収 ) の鏡像異性体 # 2 ( ( R ) 、化合物 # 225 b ) を第 2 の溶出鏡像異性体として得た ( それぞれ > 98 . 1 % e e 及び > 98 . 7 % e e ) 。

20

【0356】

実施例 8 a、化合物 # 225 a ( 鏡像異性体 # 1、( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ) : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.58 ( d, J = 6.8 Hz, 1H ), 8.33 ( s, 1H ), 8.27 ( s, 1H ), 8.07 ( s, 1H ), 7.41 ( s, 1H ), 7.36 - 7.28 ( m, 4H ), 4.97 ( br s, 1H ), 3.84 - 3.82 ( m, 3H ), 3.38 - 3.33 ( m, 2H ), 3.01 - 2.94 ( m, 2H ), 2.16 ( s, 3H ), 1.80 ( d, J = 11.6 Hz, 2H ), 1.52 - 1.44 ( m, 2H ). L C - M S の正確な計算質量 : 455.18、実測値 : m/z 456.2 [ M+H ]<sup>+</sup>。

30

実施例 8 b、化合物 # 225 b ( 鏡像異性体 # 2、( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ) : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.58 ( d, J = 8 Hz, 1H ), 8.33 ( s, 1H ), 8.27 ( s, 1H ), 8.07 ( s, 1H ), 7.42 ( s, 1H ), 7.36 - 7.27 ( m, 4H ), 5.02-4.91 ( m, 1H ), , 3.84 - 3.82 ( m, 3H ), 3.35 ( m, 2H ), 3.05 - 2.91 ( m, 2H ), 2.16 ( s, 3H ), 1.79 ( d, J = 11 . 6 Hz, 2H ), 1.51 - 1.4 ( m, 2H ). L C - M S の正確な計算質量 : 455.18、実測値 : m/z 456.2 [ M+H ]<sup>+</sup>。

40

【0357】

一般的スキーム 5 の代表例 :

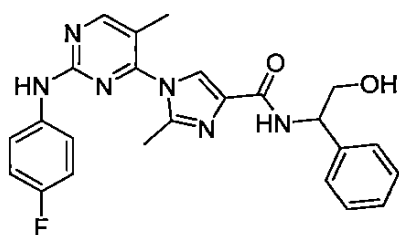
【実施例 9】

【0358】

1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 153 )

【0359】

【化 9 9】



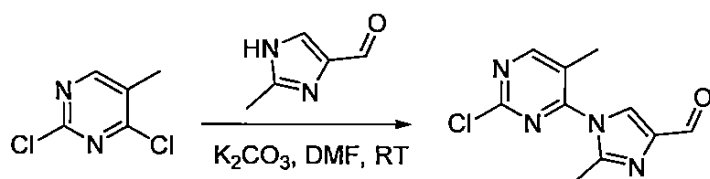
10

【 0 3 6 0】

工程 1 : 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド

【 0 3 6 1】

【化 1 0 0】



20

【 0 3 6 2】

DMF ( 3 0 m L ) 中の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン ( 2 . 5 0 g 、 1 5 . 3 3 m m o l ) 、 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( 1 . 8 5 g 、 1 6 . 8 7 m m o l ) 、 及び炭酸カリウム ( 4 . 6 5 g 、 3 3 . 7 4 m m o l ) の混合液を、室温で 1 8 時間攪拌した。混合液を水 ( 1 0 0 m L ) で希釈し、酢酸エチル ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の 8 0 ~ 9 0 % 酢酸エチルを用いるシリカゲル ( 1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュ ) カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( 0 . 5 g 、 1 5 % ) を得た ; <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 9 . 7 6 ( s , 1 H ) , 8 . 9 9 ( s , 1 H ) , 8 . 4 0 ( s , 1 H ) , 2 . 3 5 ( s , 1 H ) , 2 . 2 2 ( s , 3 H ) . L C - M S の正確な計算質量 : 236.05、実測値 : m/z 237.07 [M+H]<sup>+</sup>、純度 : 99.23%。

30

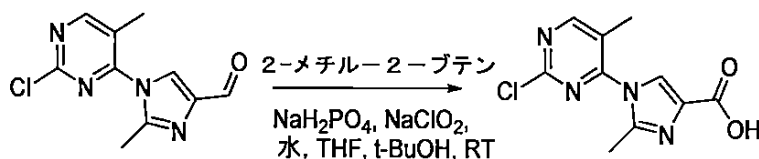
【 0 3 6 3】

工程 2 : 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 0 3 6 4】

【化 1 0 1】

40



【 0 3 6 5】

t - ブタノール ( 1 . 5 m L ) 及び T H F ( 7 m L ) 中の 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルバルデヒド ( 0

50



. 5 g、2.11 mmol) の溶液に、室温で 2-メチル-2-ブテンを加えた。この混合液に、水 (5 mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (1.87 g、20.7 mmol) とリン酸二水素ナトリウム (1.5 g、12.28 mmol) の溶液をゆっくり加えた。TLC が反応の完了を示した後、混合液を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗浄した。水層を真空下で濃縮し、DCM 中の 10% メタノール (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.70 g) を白色の固体として得た。LC-MS の正確な計算質量: 252.04、実測値: m/z 253.0 [M+H]<sup>+</sup>。

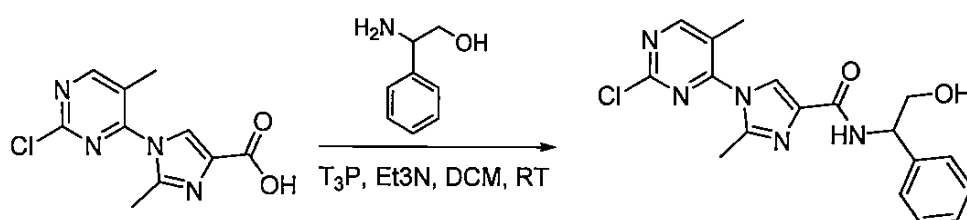
【0366】

工程 3: 1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

10

【0367】

【化102】



20

【0368】

DCM 中の 1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.5 g、1.98 mmol) 及びトリエチルアミン (0.5 mL、3.96 mmol) の溶液に、(DL)-2-アミノ-2-フェニルエタン-1-オール (0.288 g、2.18 mmol) をゆっくり加えた。この混合液に、T3P (2.5 mL、3.96 mmol、酢酸エチル中の 50% 溶液) を加え、混合液を室温で 18 時間攪拌した。TLC により反応が完了したことが示された後、混合液を水 (30 mL) を加えてクエンチした。混合液を DCM (3 × 30 mL) で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中の 5% MeOH を用いるシリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) のフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (0.580 g、79%) をオフホワイトの固体として得た。1HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.95 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.34 (m, 3H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). LC-MS の正確な計算質量: 371.11、実測値: m/z 372.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

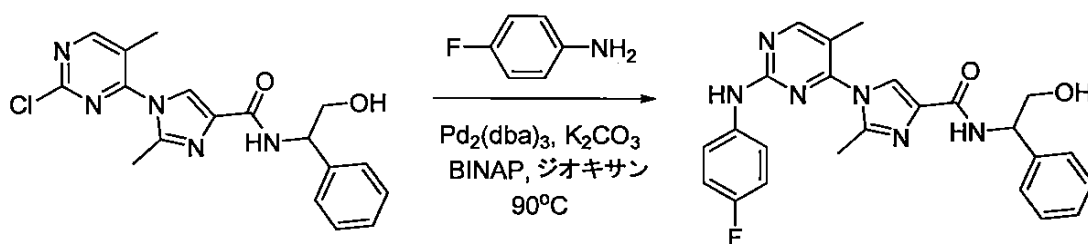
【0369】

工程 4: 1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

40

【0370】

## 【化103】



10

## 【0371】

ガラス管中でジオキサン(20 mL)中の1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.5 g、1.42 mmol)、4-フルオロアニリン(0.173 g、1.56 mmol)、及び炭酸カリウム(0.39 g、2.84 mmol)の混合液を、アルゴンガスで10分間パージした。この反応混合液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.130 g、0.142 mmol)及びBINAP(0.089 g、0.142 mmol)を加え、アルゴンガスでさらに10分間パージした。混合液を、密封ガラス管中で90で6時間加熱した。反応が完了した後、反応混合液を冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の80%酢酸エチルを用いるシリカゲル(230~400メッシュ)のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.109 g、17%)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 446.19、実測値: m/z 447.52 [M+H]<sup>+</sup>、純度: 96.12%。

20

30

## 【0372】

一般的スキーム6の代表例:

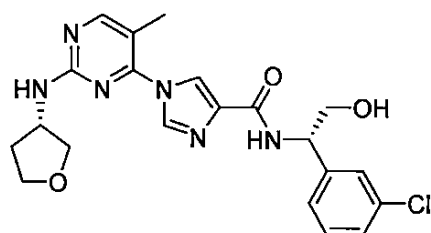
## 【実施例10】

## 【0373】

N-(5-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#192)

## 【0374】

## 【化104】



40

## 【0375】

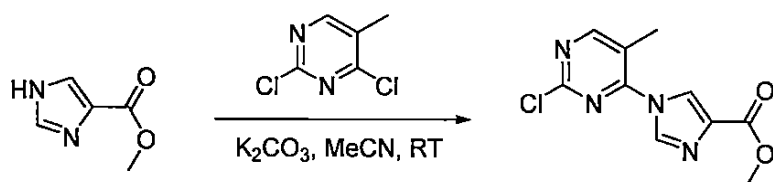
工程1: 1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-

50

## 4 - カルボン酸メチル

【0376】

【化105】



10

【0377】

アセトニトリル (50 mL) 中の 1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (7 g、42.9 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (11.87 g、85.88 mmol) を加えた。混合液を室温で攪拌し、次に 2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (5.41 g、42.9 mmol) を加え、混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 (50 mL) と合わせ、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液として n-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルを白色の固体 (4.5 g、41%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 252.04、実測値: m/z 253.2 [M+H]<sup>+</sup>。

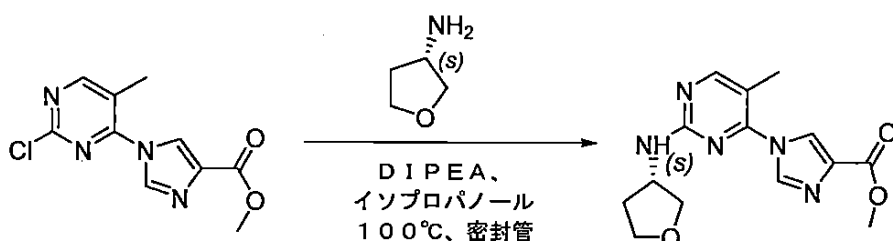
20

【0378】

工程 2: 1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(S)-メチル

【0379】

【化106】



30

【0380】

イソプロパノール (30 mL) 中の 1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (0.6 g、2.37 mmol) の溶液に、(S)-テトラヒドロフラン-3-アミン (0.310 g、3.56 mmol) 及び DIPEA (1.53 g、11.8 mmol) を加え、混合液を密封ガラス管中で 100 °C で 36 時間攪拌した。混合液を冷却し、次に減圧下で濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(S)メチルを白色の固体 (0.45 g、収率 63%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.0-3.88 (m, 5H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.75-3.71 (

40

50

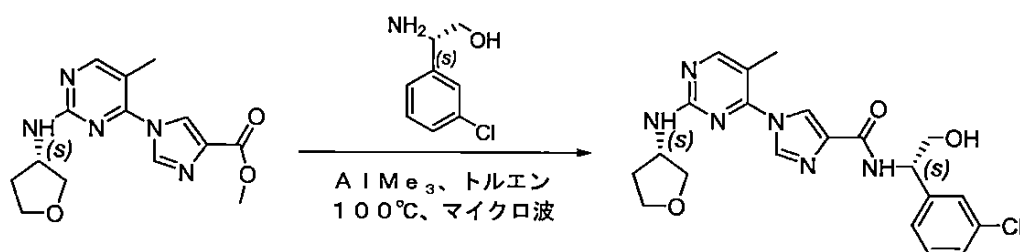
m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), LC-MSの正確な計算質量: 303.13、実測値: m/z 304.4 [M+H]<sup>+</sup>。

【0381】

工程3: N-( (S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【0382】

【化107】



10

【0383】

トルエン(25 mL)中の1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(S)メチル(0.45 g、1.48 mmol)の攪拌溶液に、0 でCEMマイクロ波バイアル中の(S)-2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール(0.509 g、2.96 mmol)及びトリメチルアルミニウム(トルエン中2 M溶液; 2.2 mL、4.45 mmol)を加えた。バイアルを密封し、反応混合液を、CEMマイクロ波中で100 で2時間攪拌した。混合液を冷却し、水でクエンチし、酢酸エチル(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてDCM中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N-( (S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを白色の固体(0.23 g、35%)として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H) 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 5.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H)。LC-MSの正確な計算質量: 442.15、実測値: m/z 443.5 [M+H]<sup>+</sup>。HPLC純度: 99.2%, キラルHPLC純度: 99.7%; 融点: 117。

20

30

【実施例11】

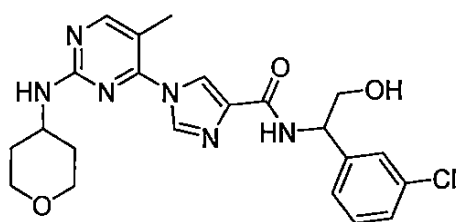
【0384】

N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#201)

40

【0385】

【化108】



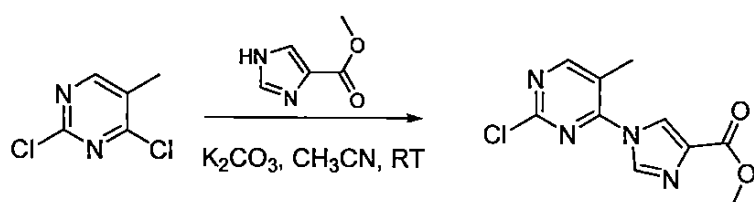
10

【0386】

工程1：1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

【0387】

【化109】



20

【0388】

アセトニトリル(75 mL)中の1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル(2.32 g、18.4 mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(5.08 g、36.8 mmol)を加えた。反応混合液を室温で5分間攪拌し、次に2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(2 g、18.4 mmol)を加えた。得られた混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルをオフホワイトの固体(53.7%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 252.04、実測値: m/z 253.1 [M+H]<sup>+</sup>。

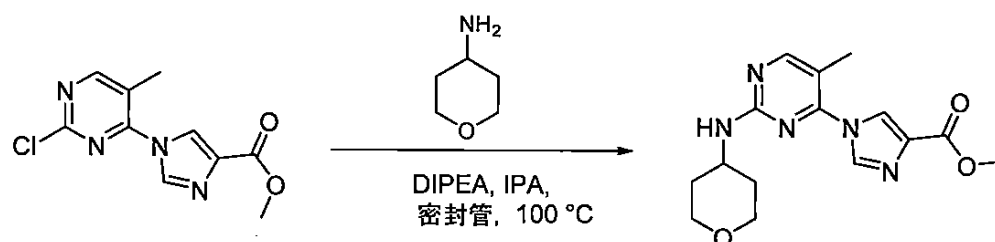
30

【0389】

工程2：1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

【0390】

【化110】



40

【0391】

50

イソプロパノール (5 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (0.27 g, 1.07 mmol) の溶液に、DIPEA (0.58 mL, 3.21 mmol) 及びテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミン (0.16 mL, 1.60 mmol) を加えた。得られた混合液を密封ガラス管中で 100 で 20 時間攪拌した。反応混合液を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルをオフホワイトの固体 (0.25 g, 76%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (t, J=10 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.80 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 317.15、実測値 : m/z 318.4 [M+H]<sup>+</sup>。

10

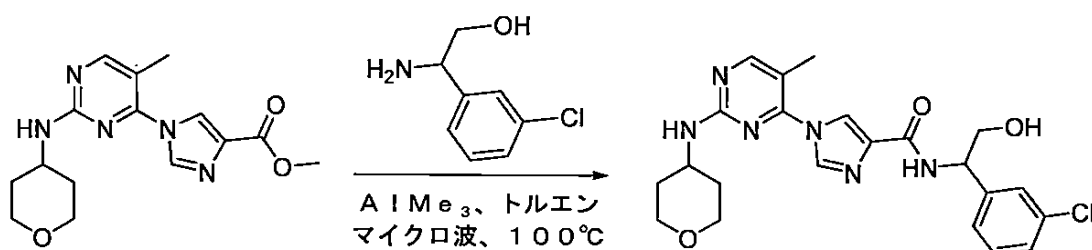
## 【0392】

工程 3 : N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

## 【0393】

## 【化 111】

20



## 【0394】

トルエン (10 mL) 中の 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.1 g, 0.315 mmol) の溶液に、2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル) エタノール (0.10 g, 0.63 mmol) 及びトリメチルアルミニウム (トルエン中の 2 M 溶液 ; 0.78 mL, 1.57 mmol) を加えた。得られた混合液を CEM マイクロ波中で 100 で 1.5 時間攪拌した。混合液を冷却し、次に水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 (0.12 g, 86%) として得た : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 456.17、実測値 : m/z 457.5 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 純度 : 99.53%。

30

40

## 【実施例 12】

## 【0395】

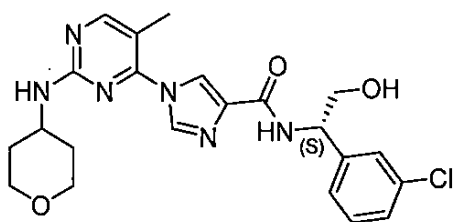
(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メ

50

チル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 2 1 1 )

【 0 3 9 6 】

【 化 1 1 2 】



10

【 0 3 9 7 】

工程 1 及び工程 2 : 続く手順は実施例 1 1 に記載した手順と同様であった。

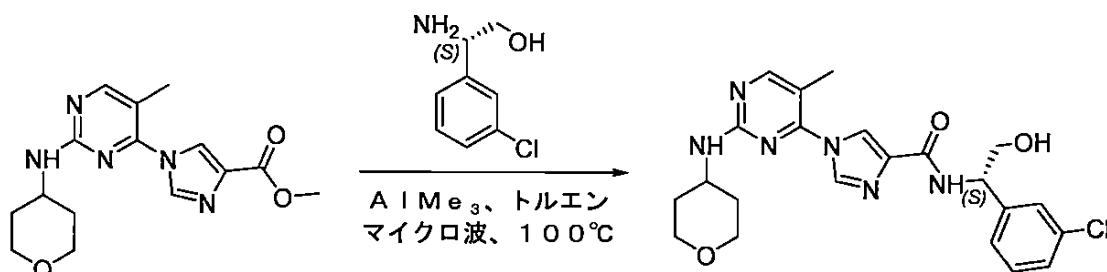
【 0 3 9 8 】

工程 3 : ( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 3 9 9 】

【 化 1 1 3 】

20



30

【 0 4 0 0 】

トルエン ( 2 mL ) 中の 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 0 7 g 、 0 . 2 2 mmol ) の溶液に、( S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エタノール ( 0 . 0 7 5 g 、 0 . 4 4 mmol ) 及びトリメチルアルミニウム ( トルエン中の 2 M 溶液 ; 0 . 2 2 mL 、 0 . 4 4 mmol ) を加えた。得られた混合液を、CEM マイクロ波中で 100 で 1 . 5 時間攪拌した。混合液を冷却し、水 ( 10 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 50 mL ) で抽出した。有機層を水 ( 10 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製し、単離した生成物を n - ペンタンで洗浄して、( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 ( 0 . 0 6 0 g 、 6 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.39 ( d, J = 8 Hz, 1H ), 8.34 ( s, 1H ), 8.28 ( s, 1H ), 8.09 ( s, 1H ), 7.43 ( s, 1H ), 7.37 - 7.32 ( m, 3H ), 7.29 ( br s, 1H ), 5.02 ( d, J = 8 Hz, 2H ), 3.85 - 3.82 ( m, 3H ), 3.72 ( t, J = 8 Hz, 2H ), 3.39 - 3.26 ( m, 2H ), 2.17 ( s, 3H ), 1.81 ( d, J = 8 Hz, 2H ), 1.48 ( d, J = 8 Hz, 2H )。LC - MS の正確な計算質量 : 456.17、実測値 : m/z 457.2 [ M+H ]<sup>+</sup> ; HPLC 純度 : 99.81%、キラル HPLC 純度 : 99.92%。融点 : 145 。

40

50

## 【0401】

スキーム4及び3で使用された方法の組み合わせの代表例：

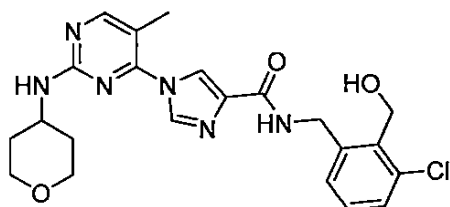
## 【実施例13】

## 【0402】

N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 93 )

## 【0403】

## 【化114】



10

## 【0404】

工程1及び工程2：続く手順は実施例11に記載した手順と同様であった。

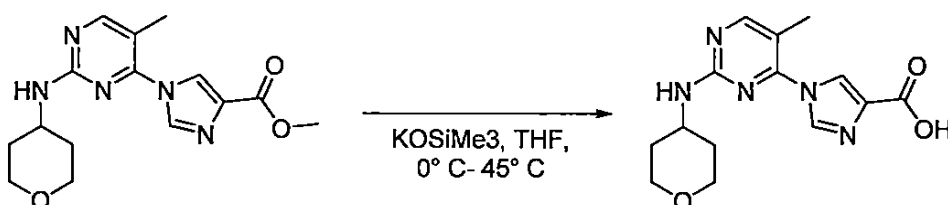
20

## 【0405】

工程3：1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【0406】

## 【化115】



30

## 【0407】

テトラヒドロフラン ( 30 mL ) 中の 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 1.5 g、4.731 mmol ) の攪拌溶液に、0 でトリメチルシラノラートカリウム ( 1.82 g、14.18 mmol ) を加えた。反応混合液を 45 で 1.5 時間攪拌した。次に、反応混合液を水 ( 25 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 2 x 10 mL ) で洗浄した。水層を 4 N HCl 溶液を加えて pH 約 5 ~ 6 に調整した。次に、水層を酢酸エチル ( 3 x 60 mL ) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸をオフホワイトの固体 ( 1.2 g、84% ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 12.47 ( br s, 1H ), 8.33 ( s, 1H ), 8.23 ( br s, 1H ), 8.20 ( s, 1H ), 7.36 ( d, J = 7.6 Hz, 1H ), 3.88 ( br s, 1H ), 3.83 ( d, J = 11.6 Hz, 2H ), 3.36 ( t, J = 10.8 Hz, 2H ), 2.15 ( s, 3H ), 1.80 ( d, J = 10.4 Hz, 2H ), 1.52 - 1.42 ( m, 2H ). LC - MS の正確な計算質量 : 303.13、実測値 : m/z 304.4 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0408】

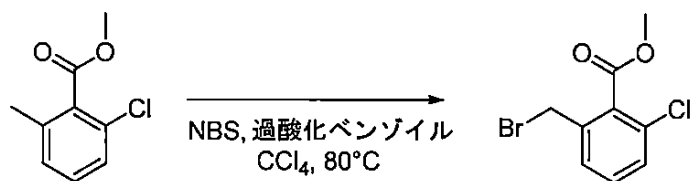
工程4：2 - ( ブロモメチル ) - 6 - クロロ安息香酸メチル

50



【0409】

【化116】



10

【0410】

四塩化炭素 (50 mL) 中の 2 - クロロ - 6 - メチル安息香酸メチル (1 g、5.4 mmol) の溶液に N - ブロモスクシンイミド (1 g、5.9 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (0.131 g、0.5 mmol) を加えた。得られた混合液を 80 で 10 時間撹拌した。反応混合液をセライトで濾過し、濾液から減圧下で溶媒を留去して、2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロ安息香酸メチル (1.2 g) を得た。LC - MS の正確な計算質量：261.94、実測値：m/z 263.0 [M+H]<sup>+</sup>。

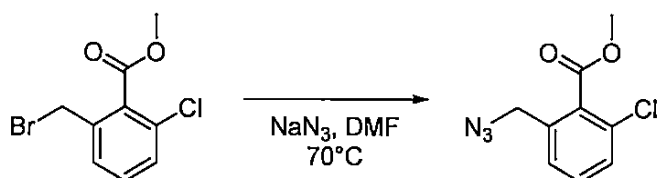
【0411】

工程 5：2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ安息香酸メチル

【0412】

【化117】

20



【0413】

DMF (10 mL) 中の 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロ安息香酸メチル (1 g、3.8 mmol) の溶液に、0 でアジ化ナトリウム (0.494 g、7.6 mmol) を加えた。得られた混合液を 70 で 12 時間撹拌した。反応混合液を氷冷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ安息香酸メチル (1.2 g) を得た。LC - MS の正確な計算質量：225.03、実測値：m/z 198.1 [M+H-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>。

30

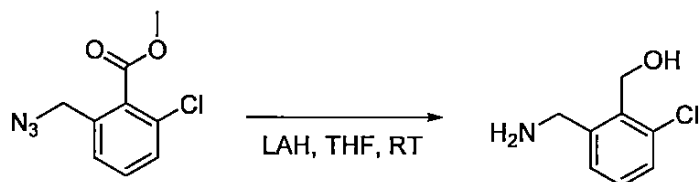
【0414】

工程 6：(2 - (アミノメチル) - 6 - クロロフェニル)メタノール

【0415】

【化118】

40



【0416】

50

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ安息香酸メチル (0.5 g、2.2 mmol) の溶液に、0 で水素化アルミニウムリチウム (0.337 g、8.8 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を氷冷水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、(2 - (アミノメチル) - 6 - クロロフェニル)メタノール (0.4 g) を得た。LC - MS の正確な計算質量 : 171.05、実測値 : m/z 172.1 [M+H]<sup>+</sup>。

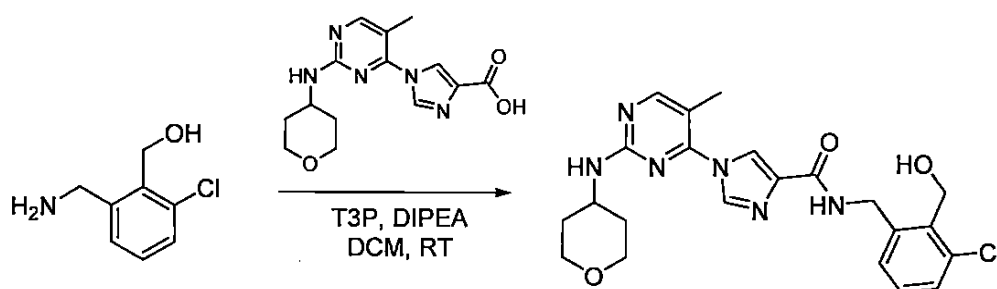
【0417】

工程 7 : N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

10

【0418】

【化119】



20

【0419】

DCM (10 mL) 中の 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (0.1 g、0.3 mmol) の溶液に、(2 - (アミノメチル) - 6 - クロロフェニル)メタノール (0.84 g、0.4 mmol) 及び DIPEA (0.17 mL、0.9 mmol)、続いて T3P (0.24 mL、0.8 mmol) を加えた。得られた混合液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合液を氷冷水 (50 mL) で希釈し、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる Biotage Isolera により精製して、N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 (0.43 g、29%) として得た。HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.62 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 5.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 456.17、実測値 : m/z 457.0 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 純度 : 99.05%。

30

40

【0420】

一般的スキーム 7 の代表例 :

【実施例 14】

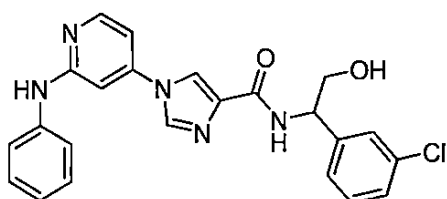
【0421】

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 # 7)

【0422】

50

【化120】



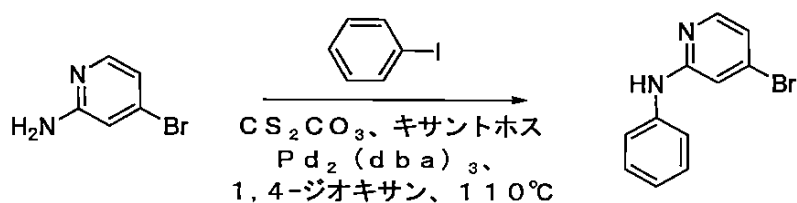
【0423】

10

工程1：4 - ブロモ - N - フェニルピリジン - 2 - アミン

【0424】

【化121】



20

【0425】

1,4-ジオキサン中の4-ブロモピリジン-2-アミン(1.0g、5.7mmol)、ヨードベンゼン(2.35g、11.56mmol)、及び炭酸セシウム(8.82g、24.855mmol)の溶液を、アルゴンで30分間脱気し、次にキサントホス(Xantphos)(0.66g、1.156mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(0.528g、0.578mmol)を加えた。得られた混合液を、密封ガラス管中で150で12時間攪拌した。反応混合液を冷却し、水(50mL)と合わせ、酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100mL)及び食塩水(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、4-ブロモ-N-フェニルピリジン-2-アミンを黄色の固体(0.81g、56%)として得た。LC-MSの正確な計算質量：247.99、実測値：m/z 251.1 [M+H]<sup>+</sup>。

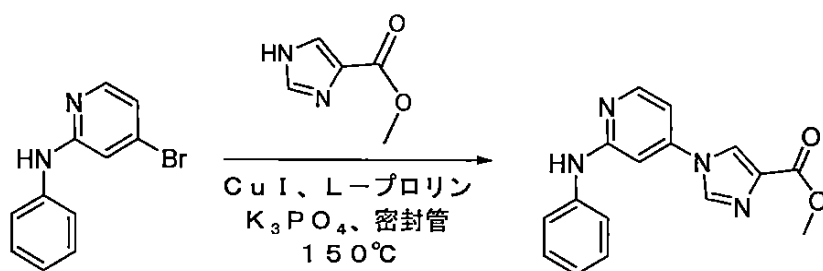
30

【0426】

工程2：1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

【0427】

【化122】



40

50

## 【0428】

DMF (3 mL) 中の 4 - ブロモ - N - フェニルピリジン - 2 - アミン (0.5 g、2.00 mmol) の溶液に、1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.37 g、3.01 mmol) 及びリン酸カリウム (2.12 g、10.00 mmol) を加えた。混合液をアルゴンで 15 分間脱気し、続いてヨウ化銅 (I) (0.076 g、0.40 mmol) 及び L - プロリン (0.046 g、0.40 mmol) を加えた。得られた混合液を、密封ガラス管中で 150 °C で 12 時間攪拌した。反応混合液を冷却し、水 (30 mL) と合わせ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルを無色の固体 (0.15 g、25%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.18 (s, 1H), 8.45 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)、LC - MS の正確な計算質量: 294.11、実測値: m/z 295.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

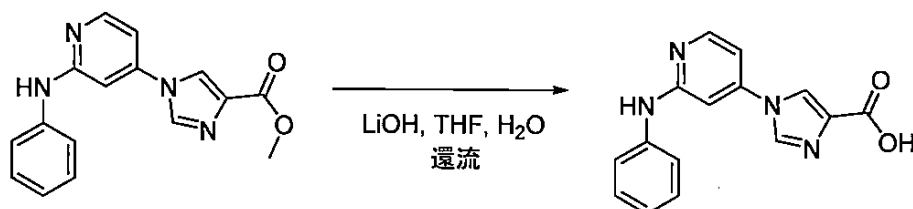
## 【0429】

工程 3: 1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【0430】

## 【化123】

20



## 【0431】

THF (6 mL) 及び水 (6 mL) 中の 1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.1 g、0.77 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.057 g、1.36 mmol) を加えた。得られた混合液を室温で 6 時間攪拌した。混合液から減圧下で溶媒を留去し、1N HCl を加えて pH 約 6 に調整した。生成した固体を濾過して取り出し、水 (5 mL) で洗浄し、次に減圧下で乾燥させて、1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を無色の固体 (0.08 g、88%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H)。LC - MS の正確な計算質量: 280.10、実測値: m/z 281.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

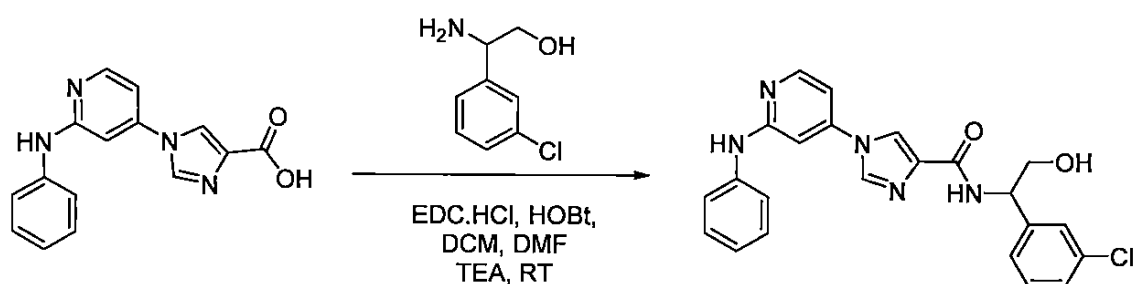
40

## 【0432】

工程 4: N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

## 【0433】

## 【化124】



10

## 【0434】

DCM (6 mL) 及び DMF (0.2 mL) 中の 1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (0.04 g、0.178 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.053 mL、0.534 mmol)、EDC (0.068 g、0.356 mmol)、及び HOBT (0.007 g、0.053 mmol) を加えた。反応混合液を室温で15分間攪拌し、次に2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール (0.036 g、0.213 mmol) を加えた。混合液を室温で12時間攪拌した。反応混合液を水と合わせ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを無色の固体 (0.015 g、24%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。LC-MS の正確な計算質量: 433.13、実測値: m/z 434.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC 純度: 99.52%; 融点: 130.0。

20

## 【0435】

一般的スキーム8の代表例:

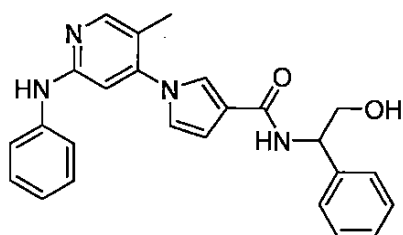
## 【実施例15】

## 【0436】

1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド (化合物#74)

## 【0437】

## 【化125】



40

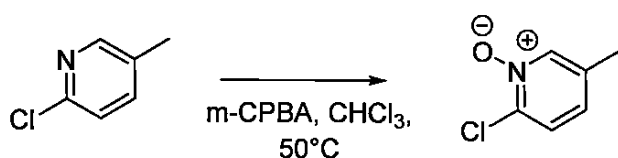
## 【0438】

工程1: 2-クロロ-5-メチルピリジン1-オキシド

## 【0439】

50

## 【化126】



## 【0440】

CHCl<sub>3</sub> (20 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン (2.0 g、15.7 mmol) の溶液に、メタクロロ過安息香酸 (3.2 g、18.89 mmol) を少しずつ加え、次に混合液を 50 で 16 時間加熱した。反応混合液を -10 に冷却し、固体をセライトで濾過した。濾液から溶媒を留去し、溶離液としてヘキサン中の 80% 酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - クロロ - 5 - メチルピリジン 1 - オキシド (1.9 g、84%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.33 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 143.01、実測値: m/z 144.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

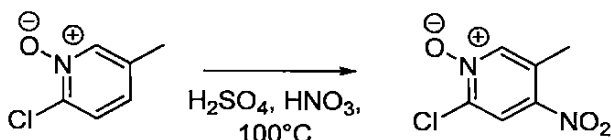
## 【0441】

工程 2: 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド

## 【0442】

## 【化127】

20



## 【0443】

発煙硝酸 (4.5 mL) 及び硫酸 (6 mL) の混合液に、2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 1 - オキシド (1.4 g、9.7 mmol) をゆっくり加えた。次に、混合液を 100 で 2 時間加熱した。混合液を室温に冷却し、砕氷に注ぎ、固体の炭酸ナトリウムを加えて中和した。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して、2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド (1.3 g、72%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 188.00、実測値: m/z 189.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

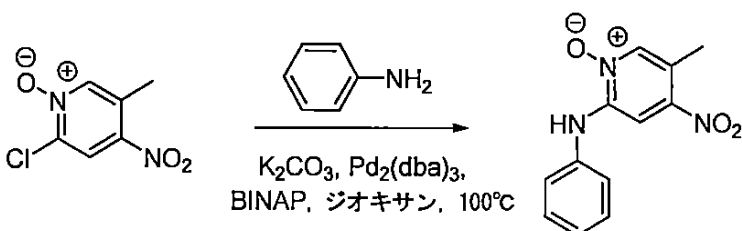
## 【0444】

工程 3: 5 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン 1 - オキシド

## 【0445】

## 【化128】

40



## 【0446】

50

ジオキサン (10 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド (0.5 g, 2.6 mmol)、アニリン (0.5 g, 5.3 mmol)、炭酸カリウム (0.73 g, 5.3 mmol) の混合液を、窒素ガスで 30 分間パージした。この混合液にトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.12 g, 0.13 mmol) と BINAP (0.16 g, 0.26 mmol) を加え、窒素ガスでさらに 20 分間パージした後、100 で 16 時間加熱した。混合液をセライトで濾過し、濾液から減圧下で溶媒を留去した。残渣を水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の 60% 酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリジン 1 - オキシド (0.4 g, 56%) を得た。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 2.50 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 245.08、実測値: m/z 246.1 [M+H]<sup>+</sup>。

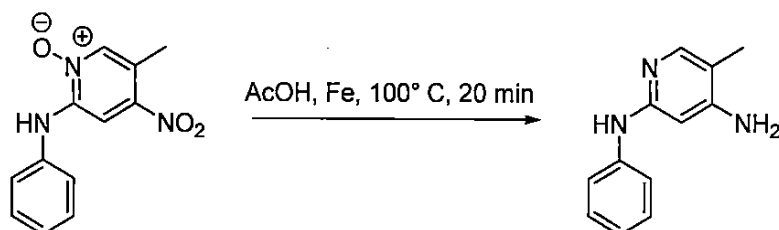
10

【0447】

工程 4: 5 - メチル - N - 2 - フェニルピリジン - 2, 4 - ジアミン

【0448】

【化129】



20

【0449】

酢酸 (7 mL) 中の 5 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - (フェニルアミノ) ピリジン 1 - オキシド (0.35 g, 1.42 mmol) の溶液に鉄粉末 (0.53 g, 9.57 mmol) を加え、混合液を 100 で 20 分間加熱した。混合液を冷却し、次に 1 M NaOH 溶液に注ぎ、DCM で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去して、5 - メチル - N - 2 - フェニルピリジン - 2, 4 - ジアミン (0.26 g, 93%) を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.75 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (br s, 2H), 6.07 (s, 1H), 1.93 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 199.11、実測値: m/z 200.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0450】

工程 5: 4 - ブロモ - 5 - メチル - N - フェニルピリジン - 2 - アミン

【0451】

【化130】



40

【0452】

アセトニトリル (5 mL) 中の臭化銅 (II) (0.56 g, 2.51 mmol) 及び

50

亜硝酸 *tert*-ブチル (0.25 mL、3.12 mmol) の混合液を室温で30分間攪拌し、0 に冷却し、次に5-メチル-N-2-フェニルピリジン-2,4-ジアミン (0.25 g、1.25 mmol) を加えた。混合液を室温で1時間攪拌した。混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水酸化アンモニウム水溶液 (青色が消えるまで)、水、及び食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてヘキサン中の6%酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-プロモ-5-メチル-N-フェニルピリジン-2-アミン (0.07 g、18%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.04 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 262.01 及び 264.01、実測値: m/z 265.1 [M+H]<sup>+</sup>。

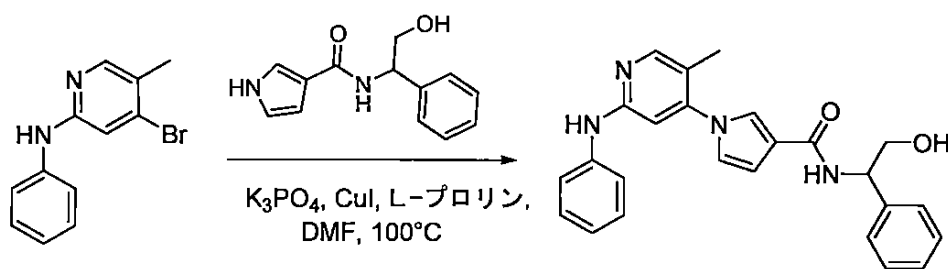
10

## 【0453】

工程6: N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

## 【0454】

## 【化131】



20

## 【0455】

DMF (2 mL) 中の4-プロモ-5-メチル-N-フェニルピリジン-2-アミン (0.07 g、0.26 mmol)、N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド (0.07 g、0.29 mmol)、リン酸カリウム (0.16 g、0.79 mmol) の混合液を、窒素ガスで15分間パージした。反応混合液にL-プロリン (0.006 g、0.053 mmol) とヨウ化銅 (0.01 g、0.053 mmol) を加え、窒素ガスでさらに10分間パージした後、密封ガラス管で100 で16時間加熱した。混合液を冷却し、水に懸濁し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液としてDCM中の2%メタノールを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド (0.04 g、40%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 - 7.22 (m, 5H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 412.19、実測値: m/z 413.3 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC 純度: 99.39%。

30

40

## 【0456】

一般的スキーム9の代表例:

## 【実施例16】

## 【0457】

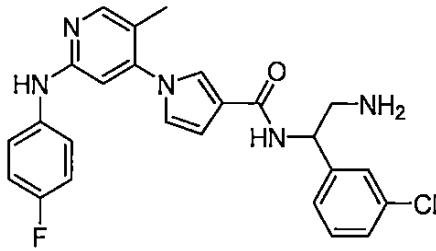
N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド (化合物 # 159)

50



【 0 4 5 8 】

【 化 1 3 2 】



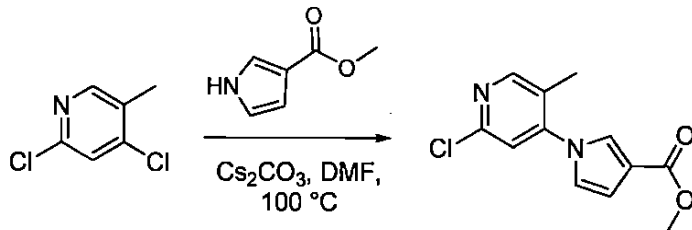
10

【 0 4 5 9 】

工程 1 : 1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル

【 0 4 6 0 】

【 化 1 3 3 】



20

【 0 4 6 1 】

DMF ( 1 5 m L ) 中の 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル ( 1 . 2 4 g 、 9 . 9 7 m m o l ) の攪拌溶液に、炭酸セシウム ( 1 . 2 2 g 、 3 . 7 2 m m o l ) を加えた。反応混合液を室温で 1 5 分間攪拌し、次に 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリジン ( 2 g 、 1 . 2 4 m m o l ) を加えた。得られた混合液を 1 0 0 で 1 0 時間加熱した。混合液を水 ( 2 0 0 m L ) と合わせ、酢酸エチル ( 8 0 0 m L ) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - ( 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルを無色の固体 ( 1 . 3 g 、 4 3 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8.44 ( s , 1 H ) , 7.80 ( s , 1 H ) , 7.59 ( s , 1 H ) , 7.22 ( t , J = 2.0 H z , 1 H ) , 6.66 - 6.65 ( m , 1 H ) , 3.73 ( s , 3 H ) , 2.25 ( s , 3 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 250.05、実測値 : m/z 251.1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

30

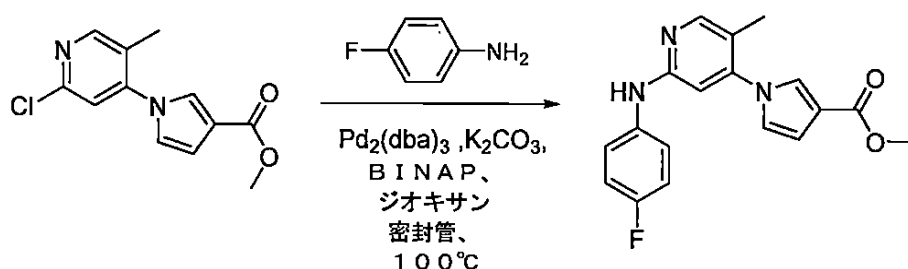
【 0 4 6 2 】

工程 2 : 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチル

【 0 4 6 3 】

40

## 【化134】



10

## 【0464】

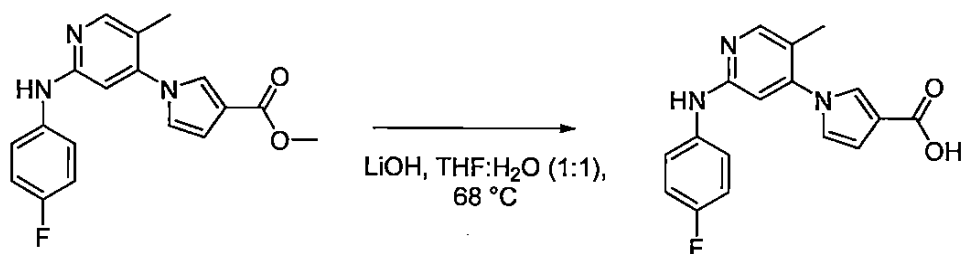
ジオキサン(10 mL)中の1-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(0.4 g、1.60 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.66 g、4.8 mmol)及び4-フルオロアニリン(0.26 g、2.40 mmol)を加えた。この混合液をアルゴンで15分間脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.073 g、0.08 mmol)及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.09 g、0.16 mmol)を加えた。得られた混合液を密封ガラス管中100 で12 20  
時間攪拌した。混合液を冷却し、水(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルをオフホワイトの固体(0.4 g、76%)として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.64 - 6.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 325.12、実測値: m/z 326.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0465】

工程3: 1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

## 【0466】

## 【化135】



40

## 【0467】

THF(10 mL)及び水(10 mL)中の1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチル(0.5 g、1.33 mmol)の混合液に、水酸化リチウム一水和物(0.25 g、6.15 mmol)を加えた。得られた混合液を12時間加熱還流させた。混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、1N HClを加えてpH約6に調整した。固体をろ過して取り出し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチ 50

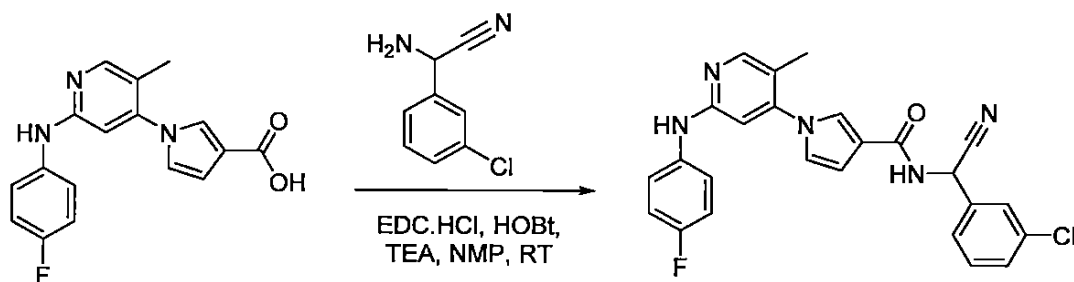
ルピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸をオフホワイトの固体 (0.45 g, 94%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.12 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 311.11、実測値: m/z 312.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0468】

工程4: N-(3-クロロフェニル)(シアノ)メチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

## 【0469】

## 【化136】



## 【0470】

NMP (5 mL) 中の 1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (0.1 g, 0.32 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.09 g, 0.96 mmol)、EDC (0.12 g, 0.69 mmol)、及び HOBT (0.013 g, 0.096 mmol) を加えた。反応混合液を室温で 15 分間攪拌し、次に 2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)アセトニトリル (0.064 g, 0.38 mmol) を加えた。得られた混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を水 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(3-クロロフェニル)(シアノ)メチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミドを無色の固体 (0.03 g, 20%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 459.13、実測値: m/z 460.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0471】

工程5: N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

## 【0472】

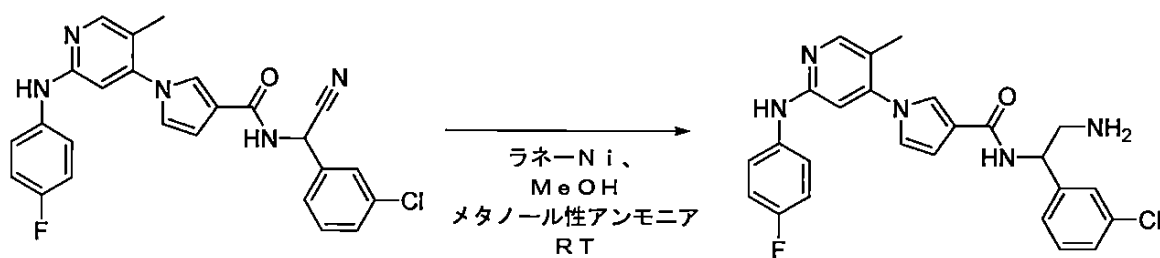
10

20

30

40

## 【化 1 3 7】



10

## 【0 4 7 3】

メタノール (15 mL) 中の N - ( 3 - クロロフェニル ) ( シアノ ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ( 0 . 0 3 g , 0 . 0 6 5 m m o l ) の溶液に、アルゴン雰囲気下でラネーニッケル ( 約 0 . 0 5 g ) を加え、次にメタノール性アンモニア ( 1 0 m L ) を加えた。得られた混合液を、H<sub>2</sub>雰囲気下でブラダーを用いて室温で12時間撹拌した。反応混合液をセライトで濾過し、メタノール ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、濾液から減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてDCM中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミドを無色の固体 ( 0 . 0 1 5 g , 5 0 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.07 ( s , 1H ) , 8.15-8.12 ( m , 2H ) , 7.67-7.61 ( m , 3H ) , 7.39 ( s , 1H ) , 7.36-7.26 ( m , 3H ) , 7.09-7.06 ( m , 3H ) , 6.75 ( s , 1H ) , 6.69 ( s , 1H ) , 4.90 ( d , J = 6.8 Hz , 1H ) , 2.84 ( d , J = 7.2 Hz , 2H ) , 1.88 ( br s , 2H ) , 2.14 ( s , 3H ) 。 LC - MS の正確な計算質量 : 463.16、実測値 : m/z 464.5 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC 純度 : 99.71%、融点 : 118.1 。

20

## 【0 4 7 4】

一般的スキーム10の代表例：

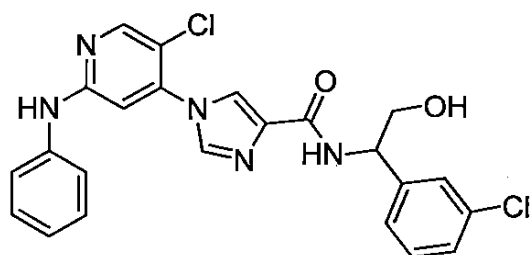
## 【実施例17】

## 【0 4 7 5】

1 - ( 5 - クロロ - 2 - ( フェニルアミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 1 0 6 )

## 【0 4 7 6】

## 【化 1 3 8】



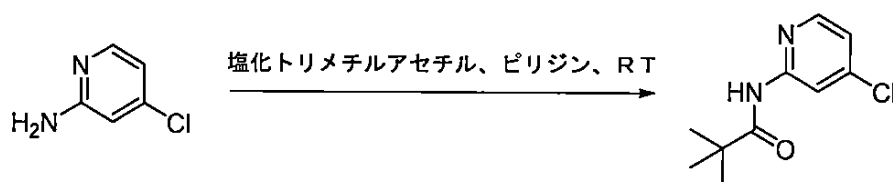
40

## 【0 4 7 7】

工程1：(4-クロロピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

## 【0 4 7 8】

## 【化139】



## 【0479】

10

ピリジン (15 mL) 中の 4 - クロロピリジン - 2 - アミン (1.5 g、1.16 mmol) の攪拌溶液に、塩化トリメチルアセチル (1.688 g、1.4 mmol) を加えた。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 (20 mL) と合わせ、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に減圧下で溶媒を留去し、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィー塩基性アルミナで精製して、tert - N - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) ピバルアミドを白色の固体 (1.7 g、69%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.04 -7.02 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

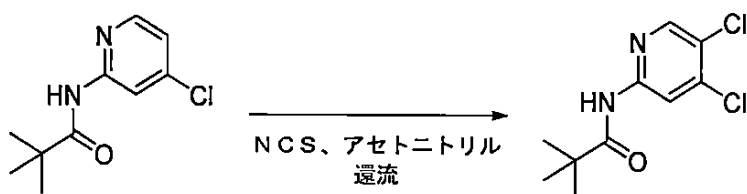
## 【0480】

20

工程 2 : (4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

## 【0481】

## 【化140】



30

## 【0482】

アセトニトリル (40 mL) 中の N - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) ピバルアミド (1.6 g、7.5 mmol) の攪拌溶液に、N - クロロスукシンイミド (5.02 g、3.76 mmol) を加えた。混合液を還流下で一晩攪拌した。混合液を冷却し、水 (10 mL) と合わせ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に減圧下で溶媒を留去し、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - (4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) ピバルアミドを白色の固体 (1.3 g、70%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 1.32 (s, 9H)。

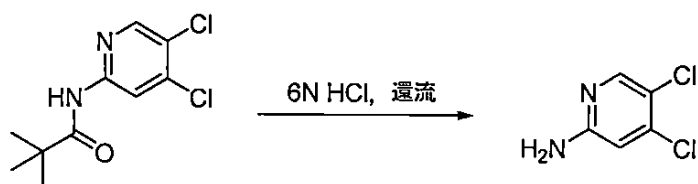
40

## 【0483】

工程 3 : 4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - アミン

## 【0484】

## 【化141】



## 【0485】

10

6 N HCl (20 mL) 中の N - (4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - イル) ピバルアミド (1.25 g, 5.04 mmol) の混合液を 100 で 10 時間攪拌した。混合液を冷却し、水 (20 mL) と合わせ、重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) を加えて塩基性にした。混合液を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に減圧下で溶媒を留去し、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - アミンを白色の固体 (0.7 g, 85%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.06 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.48 (br s, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 161.98、実測値: m/z 162.8 [M+H]<sup>+</sup>。

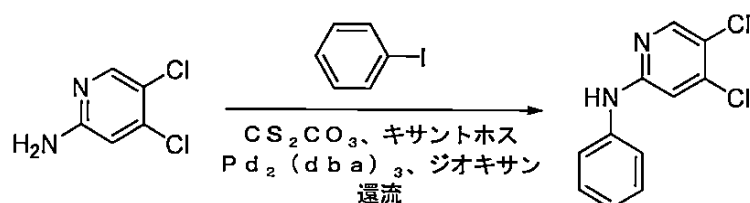
## 【0486】

20

工程 4: 4, 5 - ジクロロ - N - フェニルピリジン - 2 - アミン

## 【0487】

## 【化142】



30

## 【0488】

ジオキサン (5 mL) 中の 4, 5 - ジクロロピリジン - 2 - アミン (0.1 g, 0.61 mmol) の攪拌溶液に、ヨードベンゼン (0.25 g, 1.22 mmol)、炭酸セシウム (0.597 g, 1.83 mmol)、及びキサントホス (4, 5 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサントホス; 0.035 g, 0.06 mmol) を加えた。混合液をアルゴンで 10 分間脱気し、次にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.029 g, 0.03 mmol) を加え、混合液を再度アルゴンで 10 分間脱気した。混合液を 100 で 3 時間攪拌した。混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、4, 5 - ジクロロ - N - フェニルピリジン - 2 - アミンをオフホワイトの固体 (82 mg, 収率 56%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.17 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (br s, 1H)。LC - MS の正確な計算質量: 238.01、実測値: m/z 239.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0489】

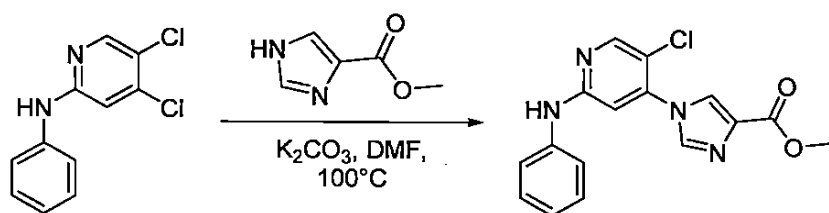
工程 5: 1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミ

50

## ダゾール - 4 - カルボン酸メチル

【 0 4 9 0 】

【 化 1 4 3 】



10

【 0 4 9 1 】

DMF (7 mL) 中の 4, 5 - ジクロロ - N - フェニルピリジン - 2 - アミン (0.3 g、1.25 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (0.867 g、6.2 mmol) を加えた。混合液を室温で 15 分間攪拌し、次に 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.159 g、1.25 mmol) を加え、混合液を 100 で 10 時間攪拌した。混合液を冷却し、水 (40 mL) と合わせ、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルをオフホワイトの固体 (103 mg、収率 25%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.3 (t, J=5.2 Hz, 2H), 6.96 (t, J=8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量: 328.07、実測値: m/z 329.1 [M+H]<sup>+</sup>。

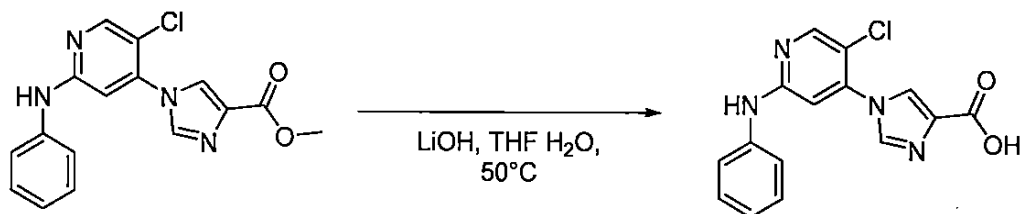
20

【 0 4 9 2 】

工程 4: 1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 0 4 9 3 】

【 化 1 4 4 】



30

40

【 0 4 9 4 】

THF (14 mL) 及び水 (4 mL) 中の 1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.075 g、0.22 mmol) の攪拌混合液に、水酸化リチウム一水和物 (0.039 g、0.91 mmol) を加えた。反応混合液を 50 で一晩攪拌した。混合液を減圧下で濃縮し、1 N HCl を加えて pH 約 7 に中和した。生成した固体を濾過して取り出し、1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸を灰色の固体 (35 mg、収率 49%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 9.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 314.06、実測

50

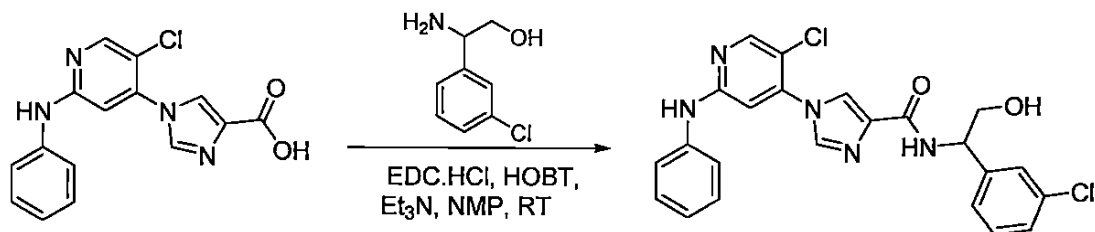
値 :  $m/z$  315.1  $[M+H]^+$ 。

【0495】

工程7 : 1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【0496】

【化145】



10

【0497】

NMP (1.5 mL) 中の 1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (0.035 g、0.11 mmol) の攪拌溶液に、EDC (0.065 g、0.33 mmol)、HOBT (0.005 g、0.033 mmol)、トリエチルアミン (0.02 mL、0.22 mmol)、及び 2 - アミノ - 2 - (3 - クロロフェニル)エタノール (0.022 g、0.13 mmol) を加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。粗残渣を、溶離液として DCM 中のメタノールを用いる分取 TLC により精製して、1 - (5 - クロロ - 2 - (フェニルアミノ)ピリジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 (19 mg、収率 36%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.02 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 467.09、実測値 :  $m/z$  468.1  $[M+H]^+$ ; HPLC 純度 : 99.88%。

20

30

【0498】

一般的スキーム 11 の代表例 :

【実施例 18】

【0499】

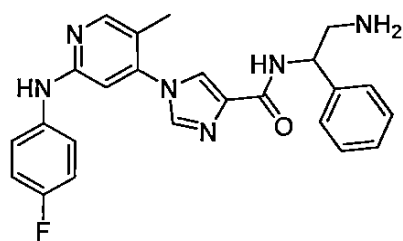
N - (2 - アミノ - 1 - フェニルエチル) - 1 - (2 - ((4 - フルオロフェニル)アミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (化合物 # 191)

40

【0500】



## 【化146】



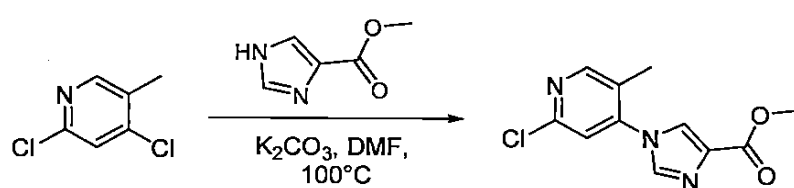
10

## 【0501】

工程1：1-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

## 【0502】

## 【化147】



20

## 【0503】

DMF (15 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-メチルピリジン (1.285 g、7.93 mmol) の溶液に、1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (1 g、7.93 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (5.476 g、39.68 mmol) を加え、次に混合液を 100 で 6 時間攪拌した。混合液を冷却し、水で希釈し、生成した固体を濾過して取り出し、乾燥させて粗生成物を得た。粗生成物を Biotage Isolera (溶離液としてヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用) により精製して、1-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (0.670 g、34%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 251.05、実測値:  $m/z$  252.1  $[M+H]^+$ 。

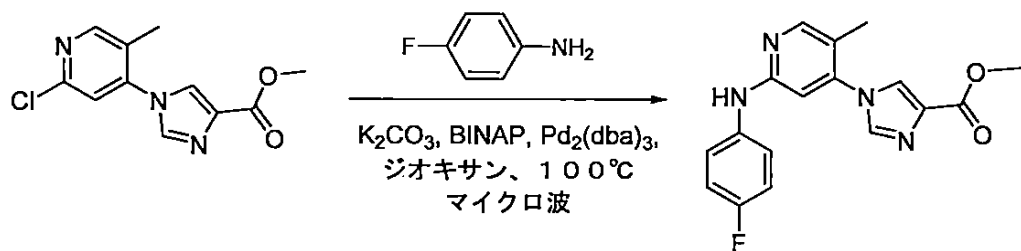
30

## 【0504】

工程2：1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル

## 【0505】

## 【化148】



40

## 【0506】

ジオキサン (10 mL) 中の 1-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-1

50

H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 4 g 、 1 . 5 9 m m o l ) の溶液に、4 - フルオロアニリン ( 0 . 3 5 3 g 、 3 . 1 8 m m o l ) 及び  $K_2CO_3$  ( 0 . 4 3 9 g 、 3 . 1 8 m m o l ) を加えた。反応混合液をアルゴンで脱気し、次にトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 7 2 g 、 0 . 0 7 9 m m o l ) 及び B I N A P ( 0 . 0 9 9 g 、 0 . 1 5 m m o l ) を加え、次に混合液を C E M マイクロ波システムで 1 0 0 で 1 時間加熱した。混合液を冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( 溶離液として D C M 中 4 % メタノールを使用 ) により精製して、1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 4 g 、 7 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ): 8.18 ( s, 1H ), 7.74 ( s, 1H ), 7.61 ( s, 1H ), 7.29-7.25 ( m, 2H ), 7.06 ( t, J = 8 Hz, 2H ), 6.55 ( s, 1H ), 5.29 ( s, 1H ), 3.92 ( s, 3H ), 2.14 ( s, 3H )。L C - M S の正確な計算質量 : 326.12、実測値 : m/z 327.2 [M+H]<sup>+</sup>。

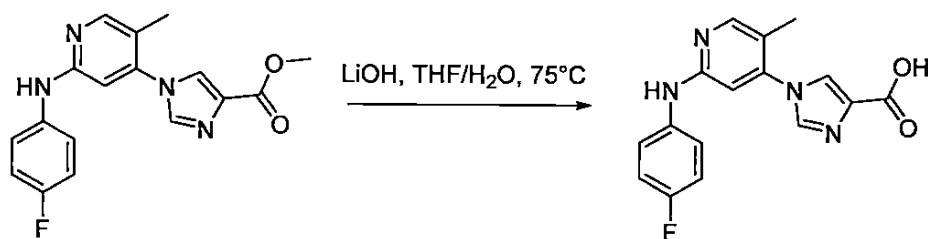
10

【 0 5 0 7 】

工程 3 : 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 0 5 0 8 】

【 化 1 4 9 】



20

【 0 5 0 9 】

T H F ( 1 2 m L ) 中の 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 4 5 0 g 、 1 . 3 8 m m o l ) の溶液に、水 ( 8 m L ) 中の L i O H ( 0 . 2 8 9 g 、 6 . 9 0 m m o l ) を加えた。混合液を還流下で一晩攪拌し、混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、2 N H C l を加えて中和した。反応混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 2 1 0 g 、 4 9 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ): 12.0 ( b r s, 1H ), 9.15 ( s, 1H ), 8.15 ( d, J=11.2 Hz, 2H ), 8.04 ( s, 1H ), 7.64-7.60 ( m, 2H ), 7.09 ( t, J=17.2 Hz, 2H ), 6.73 ( s, 1H ), 2.08 ( s, 3H )、L C - M S の正確な計算質量 : 312.10、実測値 : m/z 313.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

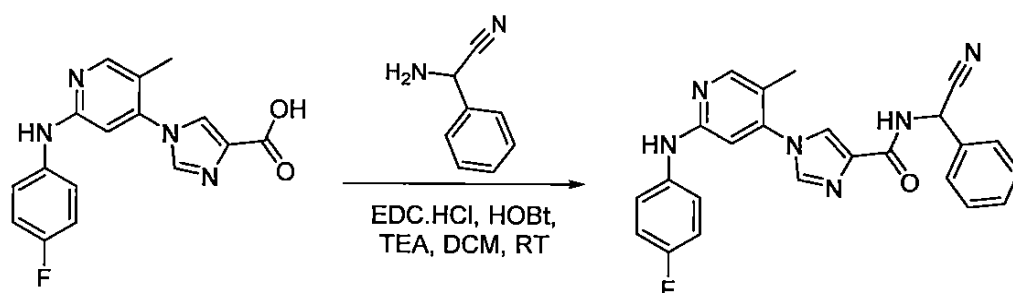
【 0 5 1 0 】

工程 4 : N - ( シアノ ( フェニル ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

40

【 0 5 1 1 】

## 【化150】



10

## 【0512】

DCM (16 mL) 中の 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 2 g 、 0 . 0 6 4 1 mmol ) の溶液に、 2 - アミノ - 2 - フェニルアセトニトリル ( 0 . 1 5 1 g 、 0 . 0 7 6 9 mmol ) 、 EDC ( 0 . 3 4 5 g 、 0 . 1 2 8 mmol ) 、 HOBT ( 0 . 0 4 0 g 、 0 . 0 1 9 mmol ) 、 及び TEA ( 0 . 1 9 4 g 、 0 . 1 9 2 mmol ) を加えた。反応混合液を室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物を Biotage Isolera ( 溶離液として DCM 中 6 % メタノールを使用 ) により精製して、N - ( シアノ ( フェニル ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 0 4 0 g 、 1 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8.36 ( s, 1H ) , 8.12 ( d, J = 14.4 Hz, 2H ) , 7.63-7.60 ( m, 3H ) , 7.52 ( d, J = 12 Hz, 2H ) , 7.45-7.34 ( m, 4H ) , 7.09 ( t, J = 8 Hz, 2H ) , 6.73 ( s, 1H ) , 6.34 ( d, J = 8 Hz, 1H ) , 2.87 ( s, 1H ) , 2.08 ( s, 3H ) 。 LC - MS の正確な計算質量 : 426.16、実測値 : m/z 427.2 [M+H]<sup>+</sup>。

20

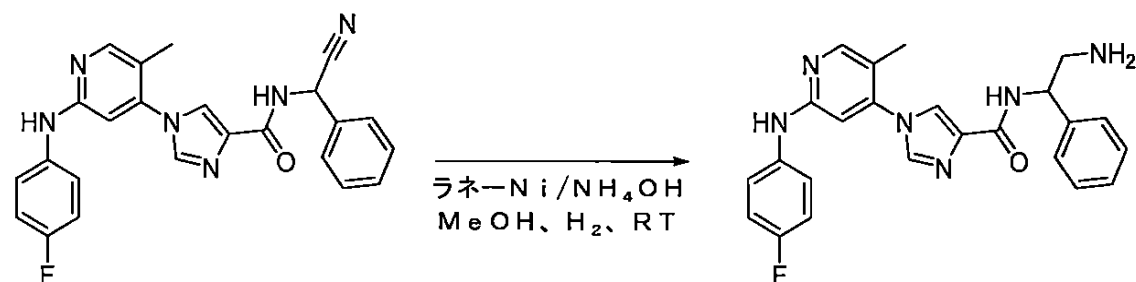
## 【0513】

工程 5 : N - ( 2 - アミノ - 1 - フェニルエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

30

## 【0514】

## 【化151】



40

## 【0515】

メタノール ( 5 mL ) 中の N - ( シアノ ( フェニル ) メチル ) - 1 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 0 4 g 、 0 . 0 0 9 4 mmol ) の溶液に、ラネーニッケル ( 0 . 0 6 0 g ) 及び水酸化アンモニウム ( 5 mL ) を加えた。得られた反応混合液を、水素雰

50

圃気下でブラダーを用いて室温で6時間攪拌した。反応混合液をセライト床で濾過し、メタノールで洗浄し、濾液から減圧下で溶媒を留去した。残渣を分取TLC（溶離液としてDCM中の3.5%メタノールを使用）により精製して、所望の生成物（0.010g、25%）を得た。<sup>1</sup>HNMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）： 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量：430.19、実測値：m/z 431.5 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度：98.54%、融点：154.7

【0516】

一般的スキーム12の代表例：

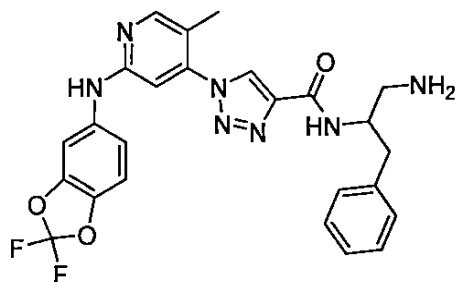
【実施例19】

【0517】

N-(1-シアノ-2-フェニルエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(化合物#134)

【0518】

【化152】

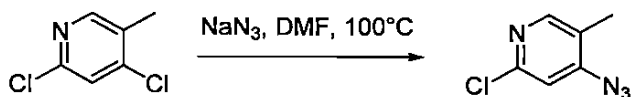


【0519】

工程1：4-アジド-2-クロロ-5-メチルピリジン

【0520】

【化153】



【0521】

DMF（15 mL）中の2,4-ジクロロ-5-メチルピリジン（1.0g、6.7 mmol）の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム（0.52g、8.1 mmol）を加え、得られた溶液を100 で4時間攪拌した。次に混合液を0 に冷却し、水（35 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3 x 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣（粗生成物、1.2g）を精製することなく次の工程で使用した。

【0522】

工程2：1-(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル

【0523】

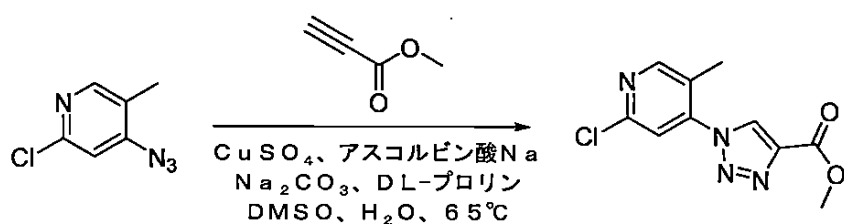
10

20

30

40

## 【化154】



10

## 【0524】

DMSO (10 mL) 及び  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中の 4 - アジド - 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン (1.0 g、5.93 mmol、粗製物) の攪拌溶液に、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0.074 g、0.0297 mmol)、プロピオール酸メチル (0.499 g、5.95 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (0.117 g、0.595 mmol)、炭酸ナトリウム (0.126 g、1.19 mmol)、及び DL - プロリン (0.126 g、1.19 mmol) を室温で加えた。得られた混合液を  $65^\circ\text{C}$  で 18 時間攪拌した。次に、反応混合液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、水 (35 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の 40% 酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色の固体 (0.87 g、56%) として得た。LC - MS の正確な計算質量：252.04、実測値：m/z 253.06 [M+H]<sup>+</sup>。

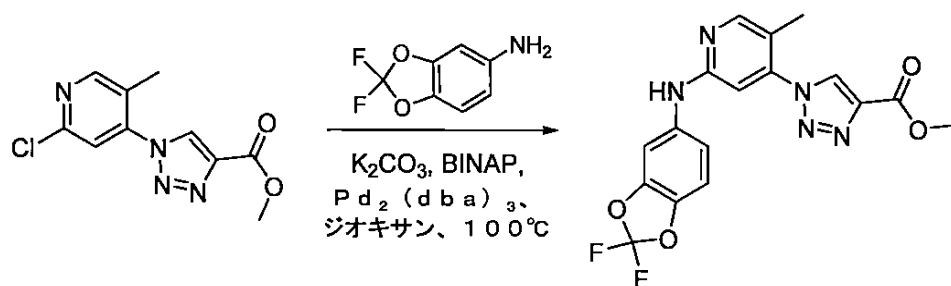
20

## 【0525】

工程 3：1 - (2 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸メチル

## 【0526】

## 【化155】



30

## 【0527】

ジオキサン (20 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸メチル (0.4 g、1.58 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.438 g、3.17 mmol)、BINAP (0.098 g、0.158 mmol)、及び 2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - アミン (0.549 g、3.17 mmol) を室温で加えた。得られた溶液をアルゴンガスで 20 分間脱気した後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.145 g、0.18 mmol) を加え、反応混合液を密封ガラス管中で  $100^\circ\text{C}$  で 8 時間攪拌した。次に反応混合液を  $0^\circ\text{C}$  に冷却し、水 (35 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物残渣を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精

40

50

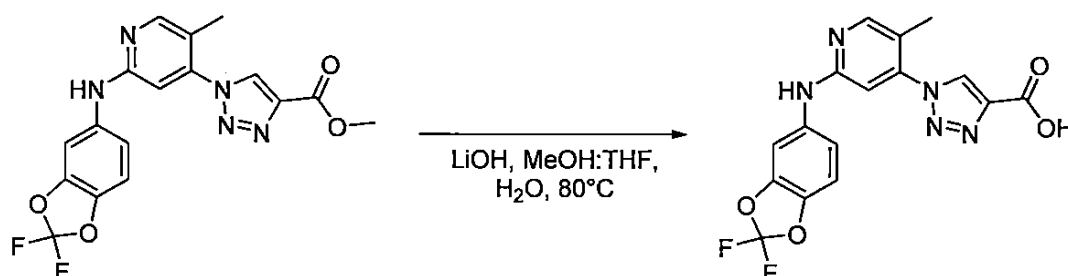
製して、所望の生成物を白色の固体 (0.43 g、70%) として得た。LC-MSの正確な計算質量: 389.09、実測値: m/z 388.19 [M-H]<sup>-</sup>。

【0528】

工程4: 1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

【0529】

【化156】



10

【0530】

THF:H<sub>2</sub>O (5 mL:2 mL) 中の 1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸メチル (0.24 g、1.02 mmol) の攪拌溶液に、LiOH (0.215 g、5.14 mmol) を加え、次に反応混合液を 80 で 4 時間攪拌した。混合液を 0 に冷却し、2N HCl 溶液 (10 mL) を加えて酸性にし、次に酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を黄色がかった固体 (0.21 g、91%) として得た。LC-MSの正確な計算質量: 375.08、実測値: m/z 376.0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

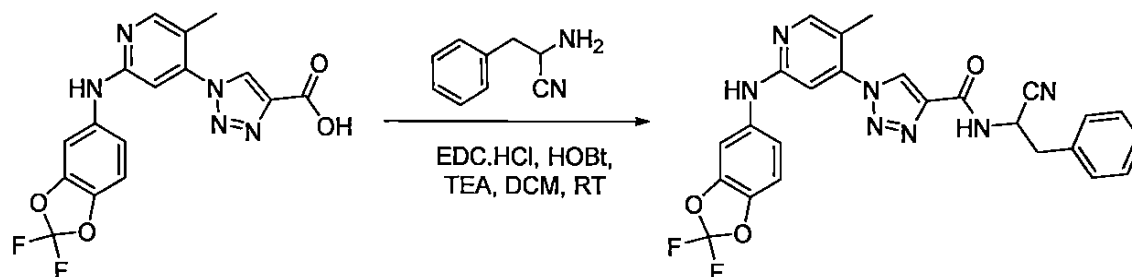
【0531】

工程5: N-(1-シアノ-2-フェニルエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

30

【0532】

【化157】



40

【0533】

DCM (10 mL) 中の 1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (0.2 g、0.533 mmol) の攪拌溶液に、EDC (0.2 g、1.06 mmol)、トリエチルアミン (0.18 mL、1.33 mmol)

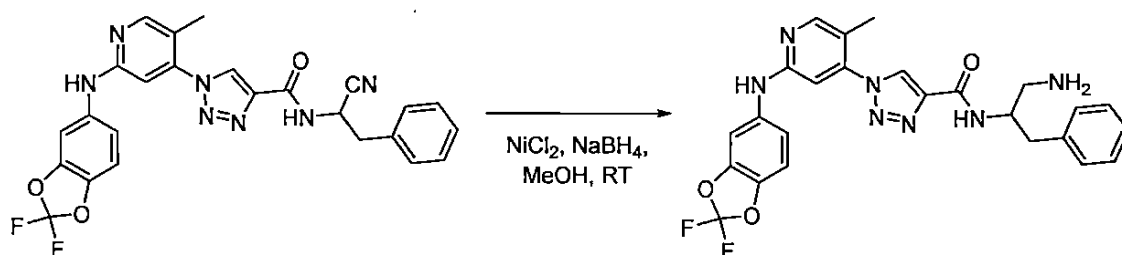
50

、及びHOBt(0.1g、0.799mmol)を加えた。次に2-アミノ-3-フェニルプロパニトリル(0.155g、1.066mmol)を加え、得られた混合液を室温で18時間攪拌した。混合液を水(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を60~120メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりn-ヘキサン中の25%酢酸エチルで溶出して精製し、所望の生成物を黄色がかった固体(0.15g、56%)として得た。

## 【0534】

工程6：N-(1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

## 【化158】



## 【0535】

メタノール(10mL)中のN-(1-シアノ-2-フェニルエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(0.13g、0.258mmol)の攪拌溶液にDCM(2mL)を加えて、透明な溶液を生成した。次にこの溶液にNiCl<sub>2</sub>(0.006g、0.051mmol)及びNaBH<sub>4</sub>(0.049g、1.29mmol)を加え、混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を水(20mL)でクエンチし、セライトで濾過し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物残渣を60~120メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりDCM中8%MeOHで溶出して精製し、所望の生成物を黄色がかった固体(0.03g、23%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.29(s, 1H), 9.49(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.59(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.93(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.14(m, 8H), 6.94(d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.50(s, 1H), 3.16-2.83(m, 3H), 1.97(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 507.18、実測値: m/z 508.22 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC純度: 97.94%。

## 【0536】

一般的スキーム13の代表例:

## 【実施例20】

## 【0537】

N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#105)

## 【0538】

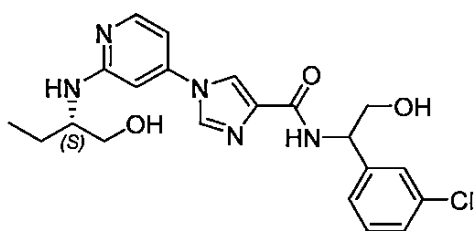
10

20

30

40

## 【化159】



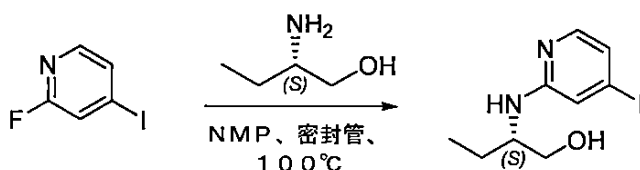
10

## 【0539】

工程1：(S)-2-((4-ヨードピリジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール

## 【0540】

## 【化160】



20

## 【0541】

NMP (10 mL) 中の 2-フルオロ-4-ヨードピリジン (2.0 g、8.97 mmol) の攪拌溶液に、(S)-2-アミノブタン-1-オール (1.197 g、13.45 mmol) を加え、次に混合液を密封したガラス管中で 100 で 12 時間攪拌した。次に、反応混合液を冷却し、水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより n-ヘキサン中の 20% 酢酸エチルで溶出して精製し、(S)-2-((4-ヨードピリジン-ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オールをオフホワイトの固体 (0.8 g、30%) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): 7.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 1.60 (t, J = 6 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。LC-MS の正確な計算質量: 292.01、実測値: m/z 293.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

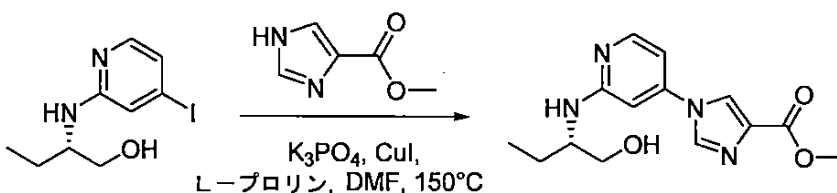
## 【0542】

工程2：1-((2-((1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(S)-メチル

## 【0543】

## 【化161】

40



## 【0544】

DMF (5 mL) 中の (S)-2-((4-ヨードピリジン-2-イル)アミノ)ブタ

50



ン - 1 - オール ( 0 . 8 g 、 1 . 7 1 m m o l ) の攪拌溶液に、リン酸カリウム ( 0 . 3 2 g 、 2 . 5 7 m m o l ) 、 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル ( 0 . 3 2 3 g 、 2 . 5 7 m m o l ) 、 及び L - プロリン ( 0 . 0 3 9 g 、 0 . 3 4 m m o l ) を加えた。混合液をアルゴンガスで 2 0 分間脱気し、次にヨウ化銅 ( I ) ( 0 . 0 6 5 g 、 0 . 3 4 m m o l ) を加え、次に混合液を密封ガラス管中で 1 5 0 で 1 2 時間攪拌した。次に、反応混合液を冷却し、水 ( 3 5 m L ) でクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 6 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより n - ヘキサン中の 8 0 % 酢酸エチルで溶出して精製し、1 - ( 2 - ( ( 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( S ) - メチルをオフホワイトの半固体 ( 0 . 2 5 g 、 収率 3 2 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 8.42 ( s, 1H ), 8.38 ( s, 1H ), 8.02 ( d, J = 6 Hz, 1H ), 7.67 ( m, 1H ), 6.85 ( m, 1H ), 6.75 ( s, 1H ), 6.36 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 5.72 ( s, 1H ), 4.61 ( s, 1H ), 4.12 ( m, 1H ), 3.81 ( d, J = 4 Hz, 1H ), 3.78 ( s, 3H ), 3.46 ( t, J = 5.6 Hz, 1H ), 3.34 ( t, J = 5.6 Hz, 2H ), 1.60-1.44 ( m, 1H ), 1.33-1.24 ( m, 1H ), 0.89-0.83 ( m, 3H )。LC - MS の正確な計算質量 : 290.14、実測値 : m/z 291.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

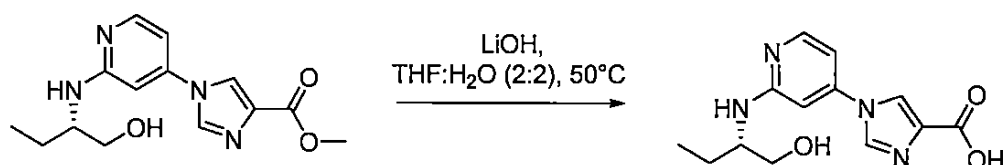
【 0 5 4 5 】

工程 3 : ( S ) - 1 - ( 2 - ( ( 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

【 0 5 4 6 】

【 化 1 6 2 】

20



【 0 5 4 7 】

THF : 水 ( 5 m L : 5 m L ) 中の 1 - ( 2 - ( ( 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( S ) - メチル ( 0 . 2 5 g 、 0 . 8 6 m m o l ) の攪拌溶液に、水酸化リチウム一水和物 ( 0 . 1 7 9 g 、 4 . 2 9 m m o l ) を加え、次に混合液を 5 0 で 1 2 時間攪拌した。混合液を冷却し、減圧下で濃縮し、水 ( 1 5 m L ) と合わせ、酢酸エチル ( 2 × 5 m L ) で洗浄した。水層を 4 N H C l を加えて pH 約 6 ~ 6 . 5 に調整し、次に生成した固体を濾過して取り出し、高真空下で乾燥させて、所望の生成物をオフホワイトの固体 ( 0 . 1 5 g 、 収率 6 3 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 12.5 ( br s, 1H ), 8.32 ( d, J = 12 Hz, 2H ), 8.02 ( d, J = 5.2 Hz, 1H ), 6.84-6.82 ( m, 1H ), 6.74 ( s, 1H ), 6.37 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ), 3.81 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 3.48-3.44 ( m, 1H ), 1.67-1.60 ( m, 1H ), 1.46-1.40 ( m, 1H ), 1.37-1.31 ( m, 1H ), 1.26-1.24 ( m, 1H ), 0.89-0.86 ( m, 3H )。LC - MS の正確な計算質量 : 276.12、実測値 : m/z 277.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

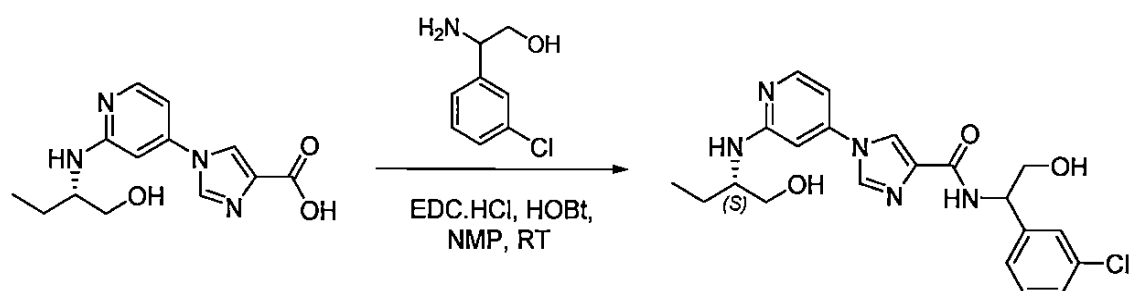
【 0 5 4 8 】

工程 4 : N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 5 4 9 】

40

## 【化 1 6 3】



10

## 【0550】

NMP (3 mL) 中の (S) - 1 - ( 2 - ( ( 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 0 7 g , 0 . 2 5 mmol ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 0 7 6 g , 0 . 7 6 mmol ) 、続いて EDC ( 0 . 0 9 7 g , 0 . 5 1 mmol ) 、及び HOBT ( 0 . 0 1 g , 0 . 0 7 5 mmol ) を加えた。混合液を室温で 2 0 分間攪拌し、次に 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エタノール ( 0 . 0 5 2 g , 0 . 3 0 mmol ) を加え、次に反応混合液を室温で 1 2 時間攪拌した。反応混合液を水 ( 2 5 mL ) でクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 5 0 mL ) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 ( 1 0 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣を勾配カラムクロマトグラフィーにより DCM 中の 3 % メタノールで溶出して精製し、N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドを、オフホワイトの固体 ( 1 5 mg , 1 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-*d*<sub>6</sub> ) : 8.38 ( t , J = 7.2 Hz , 2H ) , 8.18 ( s , 1H ) , 8.01 ( d , J = 5.6 Hz , 1H ) , 7.42 ( s , 1H ) , 7.32 - 7.26 ( m , 3H ) , 6.84 ( d , J = 5.6 Hz , 1H ) , 6.74 ( s , 1H ) , 6.36 ( d , J = 7.6 Hz , 1H ) , 5.02 - 4.99 ( m , 2H ) , 4.61 ( d , J = 5.6 Hz , 1H ) , 3.81 ( s , 1H ) , 3.71 ( t , J = 5.6 Hz , 1H ) , 3.47 - 3.44 ( m , 1H ) , 3.34 - 3.27 ( m , 1H ) , 1.67 - 1.65 ( m , 1H ) , 1.63 - 1.61 ( m , 1H ) , 1.07 ( t , J = 7.2 Hz , 1H ) , 0.87 ( t , J = 6.8 Hz , 3H ) 。 LC - MS の正確な計算質量 : 429.16、実測値 : m/z 430.2 [M+H]<sup>+</sup> ; HPLC 純度 : 99.46%。

20

30

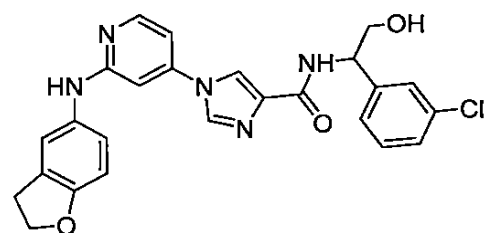
## 【実施例 2 1】

## 【0551】

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) アミノ ) ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 1 6 3 )

## 【0552】

## 【化 1 6 4】



40

## 【0553】

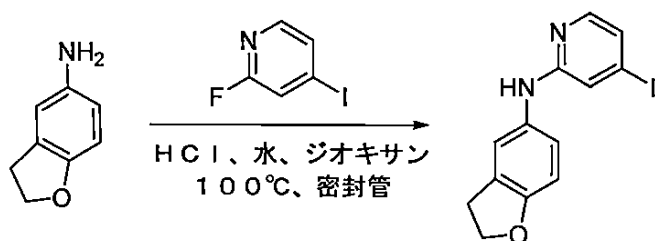
工程 1 : N - ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル ) - 4 - ヨードピリジン - 2 -

50

アミン

【0554】

【化165】



10

【0555】

1 : 1のジオキサン : 水 (200 mL) 中の 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - アミン (1 g、7.4 mmol) の懸濁液に、2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン (1.982 g、8.8 mmol) 及び塩酸 (2 mL、35%) を加えた。混合液を密封ガラス管中で 100 で 15 時間攪拌した。反応混合液を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を留去して粗生成物残渣を得て、これを、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 4 - ヨードピリジン - 2 - アミンを黄色の固体 (600 mg、24%) として得た。(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 337.99、実測値 : m/z 339.0 [M+H]<sup>+</sup>。

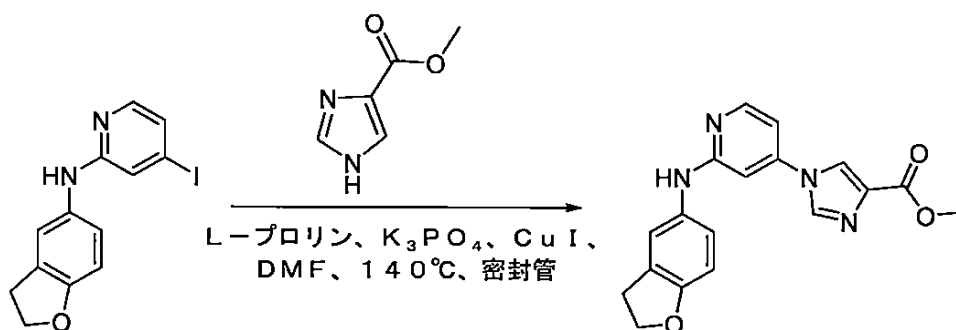
20

【0556】

工程 2 : 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

【0557】

【化166】



40

【0558】

DMF (3 mL) 中の N - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 4 - ヨードピリジン - 2 - アミン (300 mg、0.88 mmol) の溶液に、1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (167 mg、1.3 mmol)、リン酸カリウム (564 mg、2.6 mmol)、及び L - プロリン (20 mg、0.17 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合液を窒素で 10 分間パージし、次にヨウ化銅 (33 mg、0.17 mmol) を加え、次に反応混合液を密封ガラス管中で 140 で 15 時間攪拌した。反応混合液を冷却し、セライトで濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせ

50

た有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去し、残渣を、溶離液として *n*-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸メチルを黄色の半固体(0.10g、17%)として得た。LC-MSの正確な計算質量:336.12、実測値:m/z 337.2 [M+H]<sup>+</sup>。

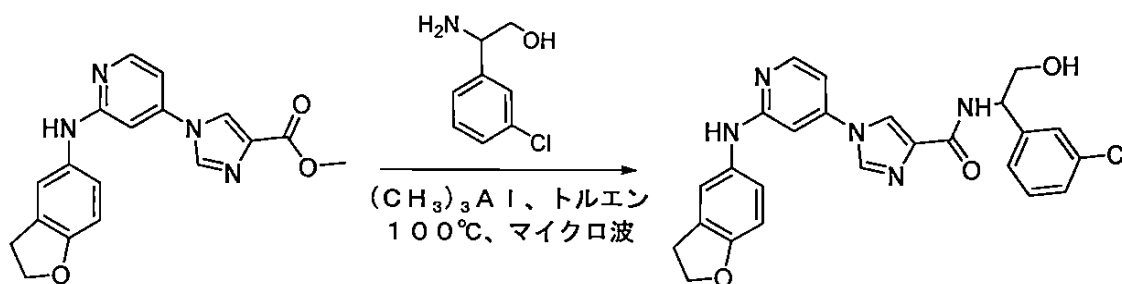
【0559】

工程3:N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボキサミド

【0560】

【化167】

10



20

【0561】

トルエン(3mL)中の1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボン酸メチル(90mg、0.26mmol)の溶液に、トルエン中の2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール(91mg、5.3mmol)とトリメチルアルミニウム(2M、0.26mL、2当量)を、窒素雰囲気下で加えた。混合液をCEMマイクロ波中で100で45分間攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して残渣を得て、これを、溶離液としてDCM中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボキサミドをオフホワイトの固体(20mg、16%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.88(s, 1H), 8.42-8.37(m, 2H), 8.20-8.16(m, 2H), 7.51(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.32-7.28(m, 4H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05(d, J=4.8Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.8(d, J=8.4Hz, 1H), 5.02(br s, 2H), 4.47(t, J=8.8Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 3.15(t, J=8.4Hz, 2H)。LC-MSの正確な計算質量:475.14、実測値:m/z 476.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0562】

一般的スキーム20の代表例:

【実施例22】

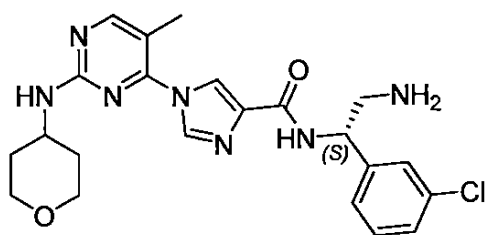
【0563】

(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#225aの代替合成)

【0564】

40

## 【化168】



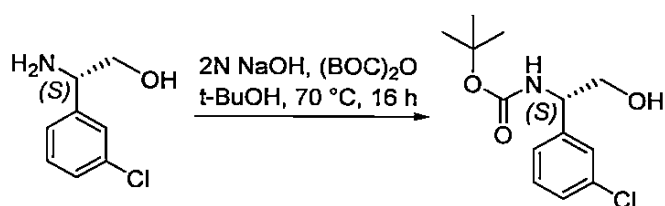
10

## 【0565】

工程1：(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチル

## 【0566】

## 【化169】



20

## 【0567】

t-ブタノール(15 mL)中の(S)-2-アミノ-2-(3-クロロフェニル)エタノール(1.0 g、5.83 mmol)の攪拌溶液に、2 M水酸化ナトリウム溶液(0.29 g、7.28 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(1.92 mL、8.16 mmol)を加えた。反応混合液を70 で16.0時間攪拌した。反応の進行をTLC(n-ヘキサン中30%酢酸エチル、KMnO<sub>4</sub>活性)により追跡した。反応混合液を水(40 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×40 mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、60~120メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりヘキサン中20%の酢酸エチルで溶出して精製し、画分を集め、減圧下で濃縮して、(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチルを白色の固体(1.0 g、63%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): 7.32 - 7.21 (m, 5H), 4.78 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

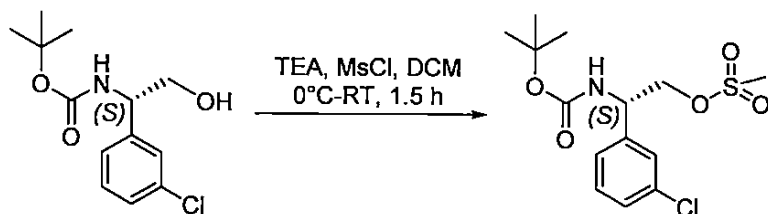
30

## 【0568】

工程2：メタンスルホン酸(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-クロロフェニル)エチル

## 【0569】

## 【化170】



40

50

## 【0570】

ジクロロメタン (15 mL) 中の (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバミン酸 (S) - tert - ブチル (1.0 g, 3.68 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.62 mL, 4.42 mmol) を加え、混合液を 0 °C に冷却した。塩化メタンスルホニル (0.313 mL, 4.049 mmol) を 0 °C で加え、次に混合液を室温で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC (n - ヘキサン中 25 % 酢酸エチル) により追跡した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム (20 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、n - ペンタンで洗浄し、真空下で乾燥して、メタンスルホン酸 (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (3 - クロロフェニル) エチルを黄色の油状物 (0.65 g, 51%) として得た。

10

## 【0571】

工程 3 : (2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) カルバミン酸 (S) - tert - ブチル

## 【0572】

## 【化171】



20

## 【0573】

N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のメタンスルホン酸 (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (3 - クロロフェニル) エチル (0.65 g, 1.86 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (0.242 g, 3.72 mmol) を加え、混合液を 50 °C で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (n - ヘキサン中 20 % 酢酸エチル) により追跡した。反応混合液を飽和塩化アンモニウム (15 mL)、続いて水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、60 ~ 120 メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーにより n - ヘキサン中 8 % 酢酸エチルで溶出して精製した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮して、(2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) カルバミン酸 (S) - tert - ブチルを無色の油状物 (0.5 g, 91%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 3H), 4.73 (br s, 1H), 3.44 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

30

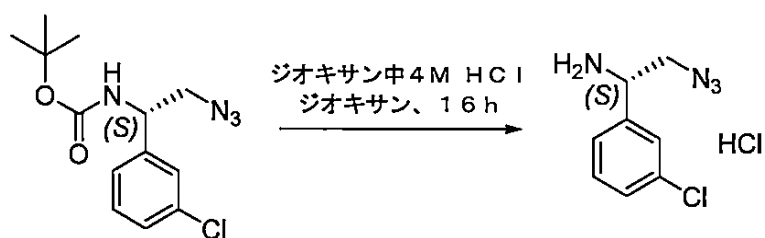
## 【0574】

工程 4 : (S) - 2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン塩酸塩

40

## 【0575】

## 【化 1 7 2】



10

## 【0 5 7 6】

ジオキサン (5 mL) 中の (2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) カルバミン酸 (S) - tert - ブチル (0.5 g、1.69 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (10 mL) 中の 4 M HCl を 0 で加え、混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、n - ペンタンで粉碎し、真空下で乾燥させて、(S) - 2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エタンアミン塩酸塩をオフホワイトの固体 (0.43 g、HCl 塩) として得た。LC - MS の正確な計算質量 : 196.05、実測値 : m/z 197.1 [M+H]<sup>+</sup>。

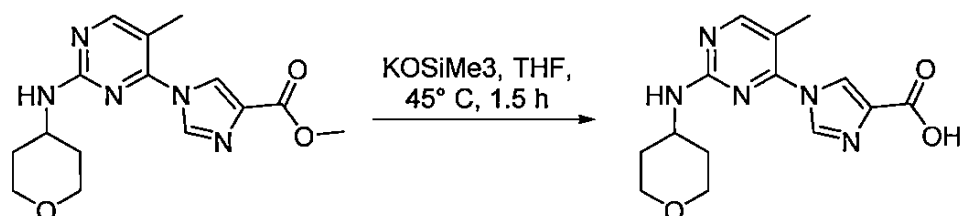
## 【0 5 7 7】

工程 5 : 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

20

## 【0 5 7 8】

## 【化 1 7 3】



30

## 【0 5 7 9】

テトラヒドロフラン (450 mL) 中の 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (10.0 g、31.53 mmol) の攪拌溶液に、トリメチルシラノラートカリウム (12.13 g、94.60 mmol) を 0 で加え、得られた混合液を 45 で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ジクロロメタン中の 5% メタノール) により追跡した。反応混合液を水 (250 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で洗浄し、次に 4 N HCl 溶液を加えて水層を pH 4 ~ 5 に調整し、ジクロロメタン中の 10% メタノール (8 × 250 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸をオフホワイトの固体 (7.0 g、73%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.46 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量 : 303.13、実測値 : m/z 304.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0 5 8 0】

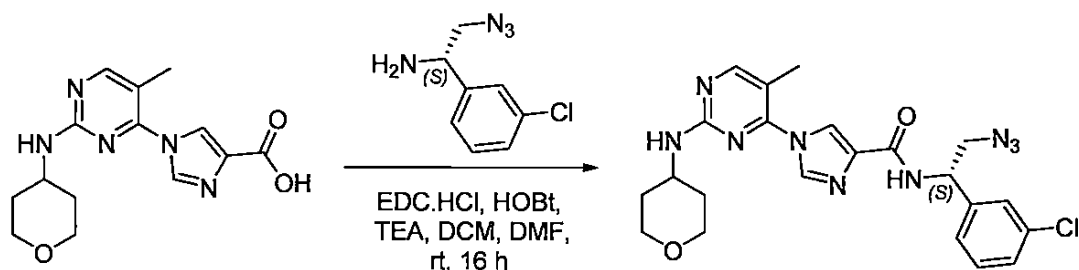
工程 6 : (S) - N - (2 - アジド - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 -

50

メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ) ピリミジン - 4 - イ  
ル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 5 8 1 】

【 化 1 7 4 】



10

【 0 5 8 2 】

ジクロロメタン ( 1 5 0 m L ) 及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 m L ) 中の 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 . 0 g 、 1 9 . 8 0 m m o l ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 1 3 . 8 1 m L 、 9 8 . 9 7 m m o l ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ( 5 . 9 9 g 、 5 9 . 4 0 m m o l ) 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0 . 6 0 5 g 、 3 . 9 6 m m o l ) 、 及び ( S ) - 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エタンアミン塩酸塩 ( 4 . 6 5 g 、 1 9 . 8 0 m m o l ) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応の進行を T L C (ジクロロメタン中の 5 % メタノール) により追跡した。次に、反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチし、ジクロロメタン ( 3 × 5 0 m L ) で抽出し、水 ( 1 0 0 m L ) 及び食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、6 0 ~ 1 2 0 メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりジクロロメタン中の 4 % メタノールで溶出して精製した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮して、( S ) - N - ( 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 ( 5 . 6 5 g 、 5 9 % ) として得た。L C - M S の正確な計算質量 : 481.17、実測値 : m/z 482.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

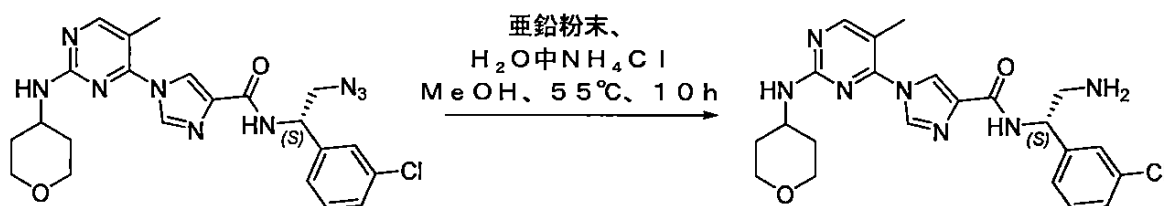
30

【 0 5 8 3 】

工程 7 : ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 5 8 4 】

【 化 1 7 5 】



40

【 0 5 8 5 】

メタノール ( 7 5 m L ) 中の ( S ) - N - ( 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル)エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ )

50



)ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 7 . 1 2 g、 1 4 . 7 7 m m o l ) の攪拌溶液に、亜鉛粉末 ( 4 . 8 2 g、 7 3 . 8 7 m m o l ) を加え、得られた溶液を室温で 1 0 分間攪拌し、次に水 ( 1 5 m L ) 中の塩化アンモニウム ( 3 . 9 5 g、 7 3 . 8 7 m m o l ) を加えた。反応混合液を 5 5 で 1 時間攪拌した。反応の進行を T L C ( ジクロロメタン中の 5 % メタノール ) により追跡した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 5 0 m L ) でクエンチし、次に、セライトで濾過し、次にジクロロメタン中の 1 0 % メタノールで洗浄した。有機層を水 ( 2 x 2 5 m L ) で洗浄し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、 6 0 ~ 1 2 0 メッシュのシリカゲルを使用する Biotage クロマトグラフィシステムによりジクロロメタン中の 1 3 % ( メタノール / イソプロピルアミン ) で溶出して精製した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮して、 ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドをオフホワイトの固体 ( 4 . 3 8 g、 6 5 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8.52 ( d , J = 8.0 H z , 1 H ) , 8.33 ( s , 1 H ) , 8.26 ( s , 1 H ) , 8.07 ( s , 1 H ) , 7.40 ( s , 1 H ) , 7.36 - 7.25 ( m , 4 H ) , 4.92 - 4.87 ( m , 1 H ) , 3.86 ( b r s , 1 H ) , 3.84 - 3.81 ( d , J = 11.2 H z , 2 H ) , 3.33 ( t , J = 11.6 H z , 2 H ) , 2.97 - 2.92 ( m , 1 H ) , 2.88 - 2.85 ( m , 1 H ) , 2.17 ( s , 3 H ) , 1.80 ( d , J = 11.6 H z , 2 H ) , 1.51 - 1.44 ( m , 4 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 455.18、実測値 : m/z 456.1 [ M + H ] <sup>+</sup>、H P L C 純度 : 99.47%、キラル H P L C 純度 : 99.68%。

10

【 0 5 8 6 】

20

以下の実施例は、化合物のいくつかの調製を例示する：

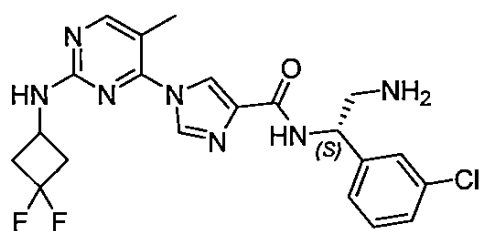
【 実施例 2 3 】

【 0 5 8 7 】

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 化合物 # 2 5 9 )

【 0 5 8 8 】

【 化 1 7 6 】



30

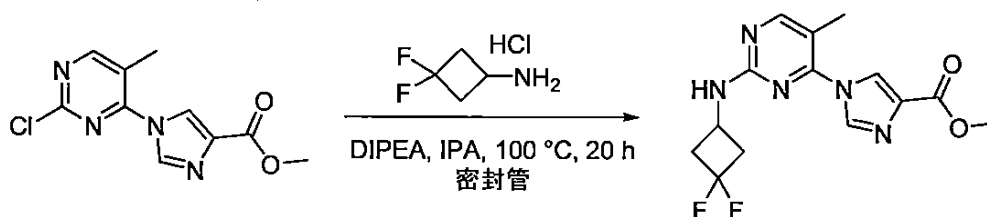
【 0 5 8 9 】

工程 1 : 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル

40

【 0 5 9 0 】

## 【化177】



10

## 【0591】

イソプロパノール (60 mL) 中の 1 - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (10.0 g、39.59 mmol) の攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (28.36 mL) 及び 3, 3 - ジフルオロシクロブタンアミン塩酸塩 (6.81 g、47.50 mmol) を加えた。反応混合液を密封管中で 100 で 20 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ジクロロメタン中の 5% メタノール) により追跡した。反応混合液を 0 に冷却し、生成した結晶を濾過し、減圧下で乾燥させて、化合物 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル をオフホワイトの固体 (23.0 g、89%) として得た。LC - MS の正確な計算質量 : 323.12、実測値 : m/z 324.2 [M+H]<sup>+</sup>。

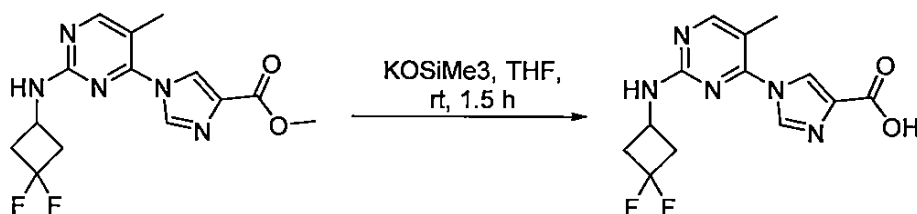
20

## 【0592】

工程 2 : 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

## 【0593】

## 【化178】



30

## 【0594】

THF (1.0 L) 中の 1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (30.5 g、94.3 mmol) の攪拌溶液に、トリメチルシラノラートカリウム (48.38 g、377.4 mmol) を 0 で加え、得られた反応混合液を機械的スターラーを用いて室温で 1.5 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ジクロロメタン中の 5% メタノール) により追跡した。反応混合液を水 (1.0 L) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 200 mL) で洗浄した。水相に濃塩酸を徐々に加えて pH 約 3 ~ 4 に調整し、混合液をジクロロメタン中の 10% メタノール (8 × 1.5 L) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、1 - (2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 をオフホワイトの固体 (27.0 g、93%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.50 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。LC - MS の正確な計算質量 : 309.10、実測値 : m/z 310.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

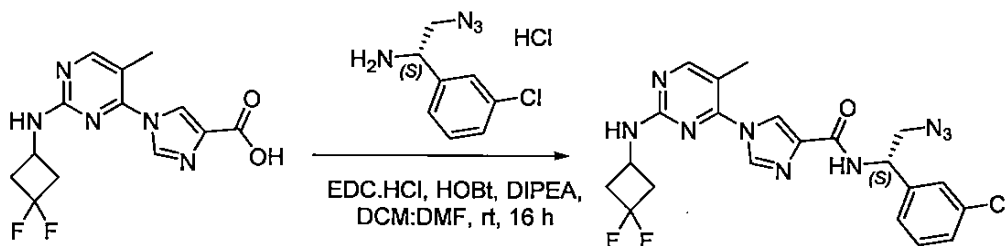
## 【0595】

50

工程 3 : ( S ) - N - ( 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 5 9 6 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 5 9 7 】

ジクロロメタン : N, N - ジメチルホルムアミド ( 1 5 0 m L : 5 0 m L ) 中の 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 5 . 5 g , 1 7 . 7 9 m m o l ) の攪拌溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 1 5 . 4 9 m L , 8 8 . 9 8 m m o l ) 、 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド ( 6 . 8 2 g , 3 5 . 5 4 m m o l ) 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1 . 3 9 9 g , 8 8 . 9 9 m m o l ) 、 及び ( S ) - 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エタンアミン塩酸塩 ( 4 . 9 5 0 g , 1 9 . 4 1 m m o l ) を加え、次に混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応の進行を T L C ( ジクロロメタン中の 5 % メタノール ) により追跡した。反応混合液を水 ( 5 0 0 m L ) でクエンチし、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液 ( 5 0 m L ) を加え、次に酢酸エチル ( 3 × 2 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、6 0 ~ 1 2 0 メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりジクロロメタン中の 3 % メタノールで溶出して精製した。集めた画分を減圧下で濃縮して、( S ) - N - ( 2 - アジド - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドを黄色のゴム状の油 ( 6 . 0 g , 6 9 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8.87 ( d , J = 9.2 H z , 1 H ) , 8.38 ( s , 1 H ) , 8.30 ( s , 1 H ) , 8.13 ( s , 1 H ) , 7.86 ( d , J = 6.0 H z , 1 H ) , 7.55 ( s , 1 H ) , 7.42 ( d , J = 7.2 H z , 1 H ) , 7.36 - 7 . 28 ( m , 2 H ) , 5.25 ( d , J = 5.2 H z , 1 H ) , 4.17 ( t , J = 6.4 H z , 1 H ) , 3.86 ( t , J = 12.0 H z , 1 H ) , 3.65 - 3.60 ( m , 1 H ) , 2.95 - 2.90 ( m , 2 H ) , 2.67 - 2.60 ( m , 2 H ) , 2.20 ( s , 3 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 487.14、実測値 : m / z 488.1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

20

30

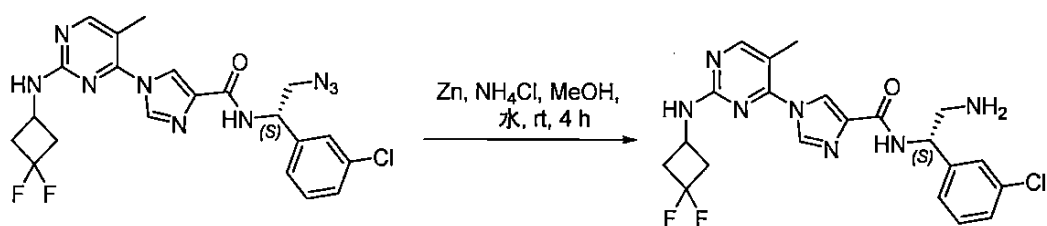
【 0 5 9 8 】

工程 4 : ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 5 9 9 】

40

## 【化180】



10

## 【0600】

メタノール(100 mL)中の(S)-N-(2-アジド-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(6.0 g、12.30 mmol)の攪拌溶液に、水(25 mL)中の亜鉛粉末(6.43 g、98.38 mmol)及び塩化アンモニウム(5.35 g、98.38 mmol)を加え、次に混合液を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLC(ジクロロメタン中の5%メタノール)により追跡した。反応混合液をアンモニア溶液(50 mL)でクエンチし、セライトで濾過し、ジクロロメタン(25 mL)中の5%メタノールで洗浄し、有機層を分離した。水層をジクロロメタン中の5%メタノール(3×80 mL)で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、60~120メッシュのシリカゲルを用いる勾配クロマトグラフィーによりジクロロメタン中の8%(メタノール/イソプロピルアミン)で溶出して精製した。画分を集め、減圧下で濃縮して、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを白色の固体(4.1 g、72%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.54 (br s, 2H)。LC-MSの正確な計算質量: 461.15、実測値: m/z 462.1 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.98%、キラルHPLC: 99.97%、融点: 104.3。

20

30

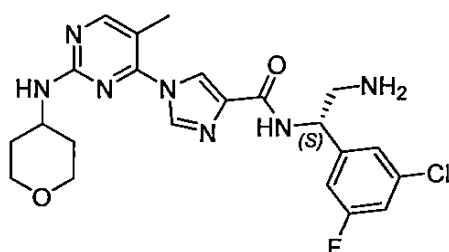
## 【実施例24】

## 【0601】

(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#275)

## 【0602】

## 【化181】



40

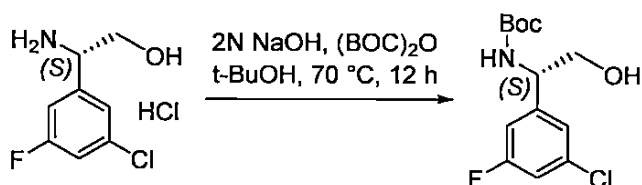
## 【0603】

工程1: (1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチル

50

【 0 6 0 4 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 6 0 5 】

t - ブタノール ( 1 0 0 m L ) 中の ( S ) - 2 - アミノ - 2 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) エタノール塩酸塩 ( 1 0 g 、 4 4 . 4 4 m m o l ) の攪拌溶液に、 2 N NaOH ( 2 . 2 2 g 、 5 5 . 5 5 m m o l 、 1 1 1 m L の水中 ) 、 及び二炭酸ジ - tert - ブチル ( 1 3 . 5 6 g 、 6 2 . 2 2 m m o l ) を加えた。得られた混合液を 7 0 で 1 2 時間攪拌した。反応の進行を T L C により追跡した。次に、反応を水 ( 2 × 1 0 0 m L ) でクエンチし、酢酸エチル ( 2 × 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を水 ( 3 0 m L ) 、 続いて食塩水 ( 3 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、 1 3 g の粗生成物を得た。粗生成物を、同様の方法で調製した 2 つの追加の粗生成物バッチと合わせ、合わせた物質を、溶離液として n - ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、 ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) カルバミン酸 ( S ) - tert - ブチルをオフホワイトの固体 ( 収率 9 4 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 7 . 2 6 - 7 . 2 3 ( m , 2 H ) , 7 . 2 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 4 . 8 3 ( t , J = 4 H z , 1 H ) , 4 . 5 2 - 4 . 5 0 ( m , 1 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 4 3 ( m , 2 H ) , 1 . 3 4 ( s , 9 H ) 。 L C - M S の正確な計算質量 : 289.74、実測値 : m/z 190.0 [M+H-Boc]<sup>+</sup>。

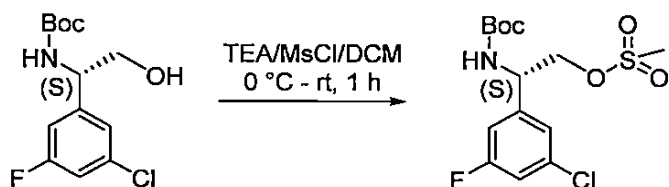
20

【 0 6 0 6 】

工程 2 : メタンスルホン酸 ( S ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) エチル

【 0 6 0 7 】

【 化 1 8 3 】



30

【 0 6 0 8 】

0 のジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中の ( 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) カルバミン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 1 2 g 、 4 1 . 5 2 m m o l ) の攪拌溶液に、トリエチルアミン ( 6 . 9 3 m L 、 4 9 . 8 3 m m o l ) を加え、混合液を 0 で 1 0 分間攪拌した。次に、塩化メタンスルホニル ( 3 . 7 3 m L 、 4 5 . 6 7 4 m m o l ) を加え、混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応の進行を T L C により追跡した。反応を水 ( 1 0 0 m L ) でクエンチし、ジクロロメタン ( 3 × 1 0 0 m L ) で抽出し、合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム溶液 ( 1 0 0 m L ) 及び食塩水 ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、メタンスルホン酸 ( S ) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 2 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) エチル ( 1 5 . 2 5 g ) を淡黄色の固体として

40

50

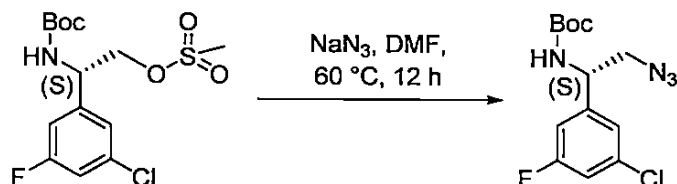
得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LC - MSの正確な計算質量: 367.07、実測値: m/z 268.0 [M+H-Boc]<sup>+</sup>。

【0609】

工程3: (2-アジド-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチル

【0610】

【化184】



【0611】

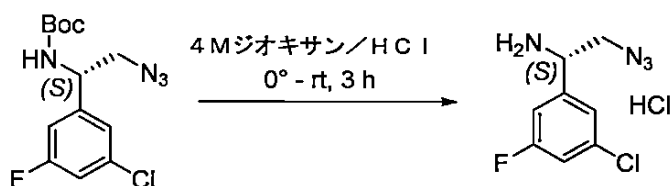
室温のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)中のメタンスルホン酸(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル(15.25 g, 41.55 mmol)の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム(5.4 g, 83.11 mmol)を加えた。反応混合液を60 °Cで12時間加熱した。反応の進行をTLCで追跡し、次に反応混合液を室温に冷却し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL)、続いて食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去した。粗生成物を、同様の方法で調製した2つの追加の粗生成物バッチと合わせ、合わせた物質を、溶離液としてn-ヘキサン中の酢酸エチルを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、(2-アジド-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチルをオフホワイトの固体(収率83%)として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。LC - MSの正確な計算質量: 314.09、実測値: m/z 259 [M+H-tBu]<sup>+</sup>。

【0612】

工程4: (S)-2-アジド-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エタンアミン塩酸塩

【0613】

【化185】



【0614】

1,4-ジオキサン(100 mL)中の(2-アジド-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)カルバミン酸(S)-tert-ブチル(10 g, 31.85 mmol)の攪拌溶液に、0 °Cの1,4-ジオキサン(100 mL)中の4 M HClを滴下して加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧下で留去して固体残

10

20

30

40

50

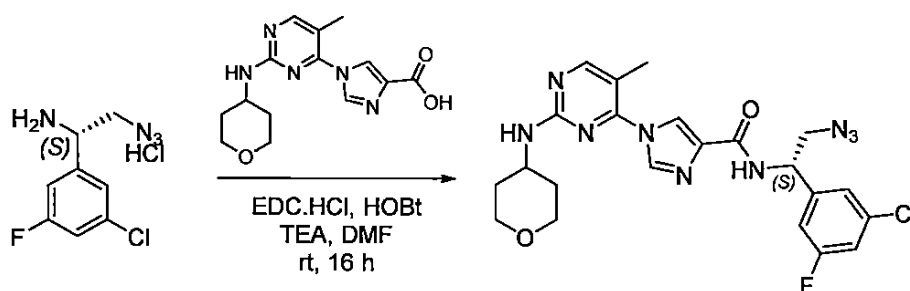
渣を得た。固体をペンタン (2 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させて (S) - 2 - アジド - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (7.87 g、98.8%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.94 (br s, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 214.04、実測値: m/z 215.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0615】

工程5: (S) - N - (2 - アジド - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

## 【0616】

## 【化186】



## 【0617】

N, N' - ジメチルホルムアミド (120 mL) 中の 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 (12.2 g、40.26 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (16.8 mL、120.79 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (15.44 g、80.53 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.08 g、20.13 mmol)、及び (S) - 2 - アジド - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エタンアミン塩酸塩 (8.01 g、32.21 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。得られた混合液を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC (ジクロロメタン中 8% メタノール) により追跡した。反応混合液を水 (2 × 100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム溶液 (1 × 200 mL)、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 × 200 mL)、及び食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗生成物を、同様の方法で調製した 2 つの追加の粗生成物バッチと合わせ、合わせた物質を、溶離液としてジクロロメタン中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、(S) - N - (2 - アジド - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (69%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 3H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)。LC - MS の正確な計算質量: 499.16、実測値: m/z 500.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0618】

工程6: (S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

## 【0619】

10

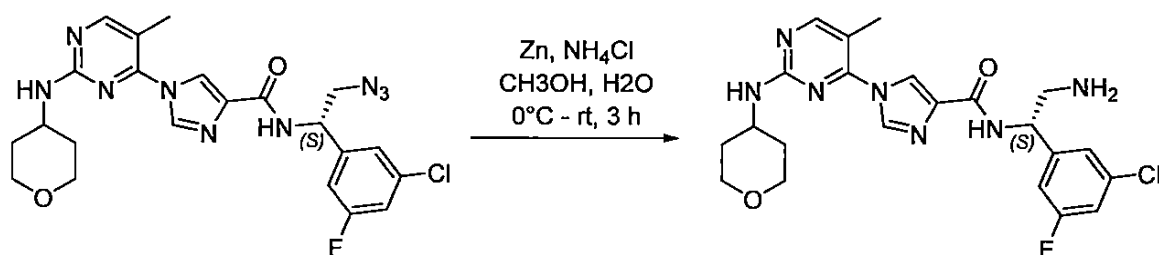
20

30

40

50

## 【化 1 8 7】



10

## 【0620】

メタノール(100 mL)中の(S)-N-(2-アジド-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(9.0 g、18.04 mmol)の攪拌溶液に、亜鉛粉末(5.89 g、90.18 mmol)、続いて水(20 mL)中の塩化アンモニウム(4.823 g、90.18 mmol)を0 で加え、次に混合液を室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(ジクロロメタン中8%メタノール)により追跡した。反応混合液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(100 mL)及びメタノール(100 mL)でクエンチし、次にセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液から溶媒を留去し、50 mLの重炭酸ナトリウムで希釈し、DCM(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を留去して粗生成物を得た。粗生成物を、同様の方法で調製した追加の2つの粗生成物バッチと合わせ、合わせた物質を、溶離液として0.1%イソプロピルアミンを含むジクロロメタン中のメタノールを用いる勾配カラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(18.5 g、55%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 1.9 (br s, 2H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 2H)、LC-MSの正確な計算質量: 473.17、実測値: m/z 474.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.79%、キラルHPLC純度: 99.92%。

20

30

## 【実施例 25】

## 【0621】

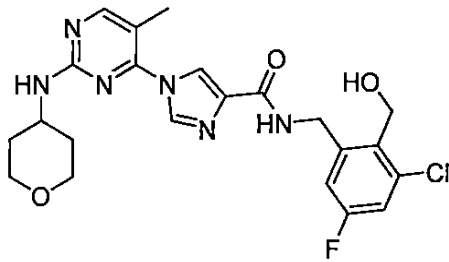
N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(化合物#297)

## 【0622】

40



## 【化188】



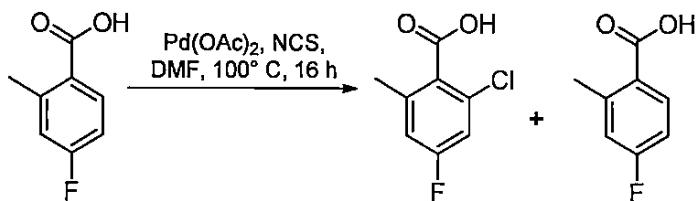
10

## 【0623】

工程1：2-クロロ-4-フルオロ-6-メチル安息香酸

## 【0624】

## 【化189】



20

## 【0625】

N、N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の4-フルオロ-2-メチル安息香酸(5.0 g、32.46 mmol)の攪拌溶液に、酢酸パラジウム(1.74 g、2.59 mmol)及びN-クロロスクシンイミド(6.4 g、48.70 mmol)を加え、次に混合液を100で16時間攪拌した。反応混合液を冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(200 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出し、合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-4-フルオロ-6-メチル安息香酸と4-フルオロ-6-メチル安息香酸の混合液を褐色の固体(5 gの粗生成物混合物)として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した、2-クロロ-4-フルオロ-6-メチル安息香酸のLC-MSの正確な計算質量：188.0、実測値：m/z 189.1 [M+H]<sup>+</sup>。

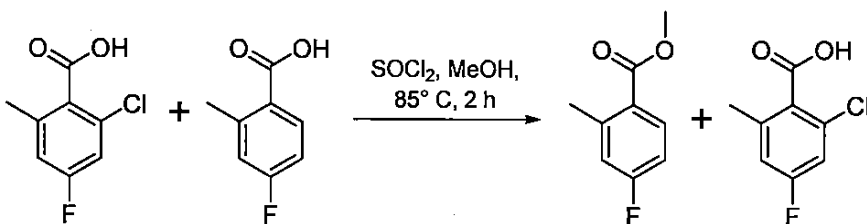
30

## 【0626】

工程2：2-クロロ-4-フルオロ-6-メチル安息香酸

## 【0627】

## 【化190】



40

## 【0628】

メタノール(100 mL)中の2-クロロ-4-フルオロ-6-メチル安息香酸及び4-フルオロ-6-メチル安息香酸(5 g)の攪拌溶液に、塩化チオニル(11.6 mL、

50

159.5 mmol) を 0 でゆっくり滴下して加え、次に反応混合液を 85 で 2 時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出し、次に水層を濃塩酸を加えて pH 約 6 ~ 7 に調整し、次に化合物を酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 6 - メチル安息香酸を褐色の固体 (2 g) として得て、これをさらに精製することなく使用した。LC - MS の正確な計算質量 : 188.0、実測値 : m/z 189.0 [M+H]<sup>+</sup>。

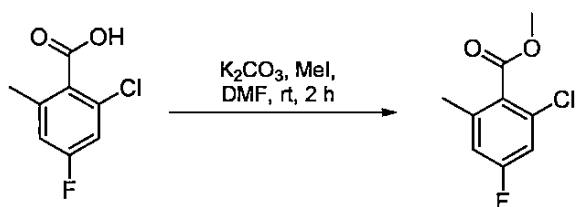
【0629】

工程 3 : 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 6 - メチル安息香酸メチル

10

【0630】

【化191】



20

【0631】

N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 6 - メチル安息香酸 (2 g、10.63 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (2.9 g、21.27 mmol) 及びヨウ化メチル (3.3 mL、53.19 mmol) を 0 で加え、混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC により追跡した。反応混合液を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 6 - メチル安息香酸メチルを無色の油状物 (2 g) として得て、これをさらに精製することなく使用した。LC - MS の正確な計算質量 : 202.02、実測値 : m/z 203.0 [M+H]<sup>+</sup>。

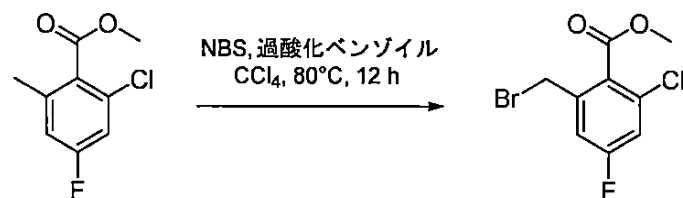
30

【0632】

工程 4 : 2 - (プロモメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチル

【0633】

【化192】



40

【0634】

四塩化炭素 (5 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 6 - メチル安息香酸メチル (2 g、9.9 mmol) の攪拌溶液に、N - プロモスクシンイミド (1.9 g、10.8 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (0.239 g、0.99 mmol) を加えた。得られた混合液を 80 で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC により追跡した。反応混合液を 1% 水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2 - (プロモメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチルを褐

50

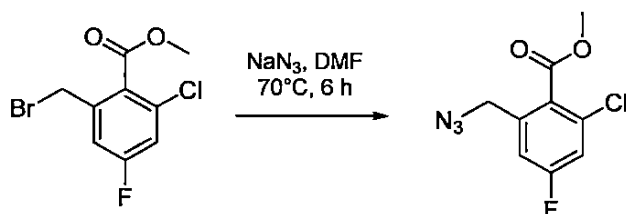
色の液体 (2 g、粗生成物) として得た。LC - MS の正確な計算質量 : 279.93、実測値 :  $m/z$  281.0  $[M+H]^+$ 。

【0635】

工程5 : 2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチル

【0636】

【化193】



10

【0637】

N、N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2 - (ブロモメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (2 g、7.16 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (0.931 g、14.33 mmol) を 0 で加えた。得られた混合液を 70 で 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC により追跡した。反応混合液を氷冷水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して 2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチルを褐色の固体 (1.5 g、粗生成物) として得た。LC - MS の正確な計算質量 : 243.02、実測値 :  $m/z$  218.0  $[M-N_2+H_3]^+$ 。

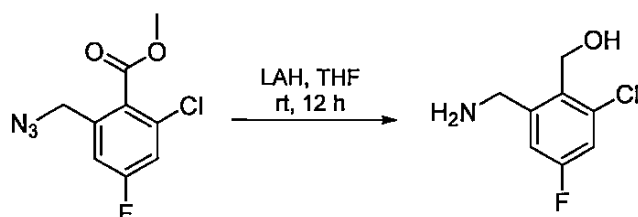
20

【0638】

工程6 : (2 - (アミノメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メタノール

【0639】

【化194】



30

【0640】

THF (10 mL) 中の 2 - (アジドメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ安息香酸メチル (0.2 g、0.823 mmol) の攪拌溶液に、0 で水素化アルミニウムリチウム (0.108 g、3.29 mmol) をゆっくり加えた。得られた混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応の進行を TLC により追跡した。反応混合液を氷冷水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で溶媒を留去して、(2 - (アミノメチル) - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メタノール (0.2 g、粗生成物) を得た。LC - MS の正確な計算質量 : 189.04、実測値 :  $m/z$  190.1  $[M+H]^+$ 。

40

【0641】

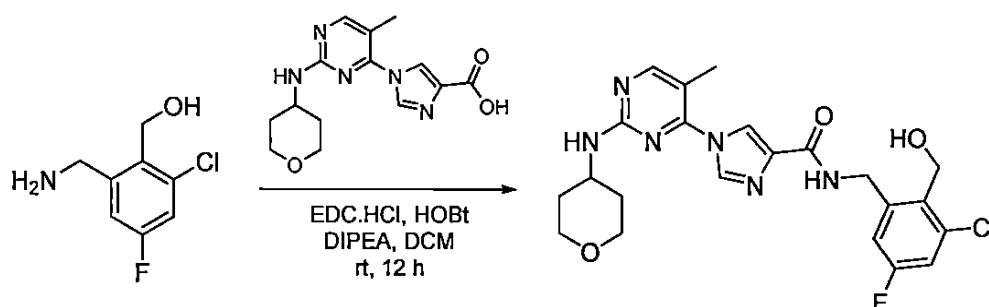
工程7 : N - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン -

50

4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド

【 0 6 4 2 】

【 化 1 9 5 】



10

【 0 6 4 3 】

ジクロロメタン ( 1 0 m L ) 中の 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸 ( 0 . 1 g 、 0 . 3 3 m m o l ) の 攪拌 溶 液 に 、 ( 2 - アミノメチル - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) メタノール ( 0 . 0 9 3 g 、 0 . 4 9 5 m m o l ) 、 N 、 N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 1 6 m L 、 0 . 9 m m o l ) 、 続 いて 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド ( 0 . 0 7 5 g 、 0 . 3 9 6 m m o l ) 、 及 び ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0 . 0 6 g 、 0 . 3 9 6 m m o l ) を 加 えた 。 得 ら れ た 混 合 液 を 室 温 で 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 の 進 行 を T L C に よ り 追 跡 し た 。 反 応 混 合 液 を 氷 冷 水 ( 5 0 m L ) で 希 釈 し 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 2 × 2 0 0 m L ) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を 食 塩 水 ( 1 0 m L ) で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 減 圧 下 で 溶 媒 を 留 去 し た 。 残 渣 を 、 溶 離 液 と し て ジ ク ロ ロ メ タ ン 中 の メ タ ノ ール を 使 用 す る B i o t a g e I s o l e r a シ ス テ ム を 用 い て 精 製 し て 、 N - ( 3 - ク ロ ロ - 5 - フ ル オ ロ - 2 - ( ヒ ド ロ キ シ メ チ ル ) ベ ン ジ ル ) - 1 - ( 5 - メ チ ル - 2 - ( ( テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 4 - イ ル ) ア ミ ノ ) ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル ) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ サ ミ ド を オ フ ホ ワ イ ト の 固 体 ( 0 . 0 1 5 g 、 9 . 5 % ) と し て 得 た 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8 . 7 3 ( t , 1 H ) , 8 . 3 3 ( s , 1 H ) , 8 . 2 6 ( s , 1 H ) , 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 3 5 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 8 ( m , 1 H ) , 7 . 1 0 - 7 . 0 7 ( m , 1 H ) , 5 . 2 2 ( t , 1 H ) , 4 . 7 1 ( d , J = 5 . 2 H z , 2 H ) , 4 . 6 0 ( d , J = 6 H z , 2 H ) , 3 . 8 9 ( s , 1 H ) , 3 . 8 3 ( d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H ) , 3 . 3 9 - 3 . 3 2 ( m , 2 H ) , 2 . 1 7 ( s , 3 H ) , 1 . 8 2 ( t , 2 H ) , 1 . 5 3 - 1 . 4 4 ( m , 2 H ) 。 L C - M S の 正 確 な 計 算 質 量 : 4 7 4 . 1 6 、 実 測 値 : m / z 4 7 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> 、 H P L C 純 度 : 9 8 . 2 % 。

20

30

【 実 施 例 2 6 】

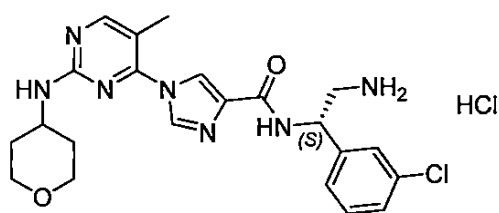
【 0 6 4 4 】

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 # 2 9 8 )

40

【 0 6 4 5 】

## 【化 1 9 6】



10

## 【0646】

1,4-ジオキササン(10 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.1 g、0.21 mmol)の溶液に、1,4-ジオキササン中の4 M HCl(0.05 mL、0.22 mmol)を0 でゆっくりと加えた。反応混合液を室温で1.0時間撹拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩をオフホワイトの固体(0.1 g、93%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.90(d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.97(br s, 3H), 7.51(s, 1H), 7.42-7.37(m, 4H), 5.32(d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83(d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.38-3.35(m, 2H), 3.31-3.23(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.80(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.49(t, 2H)。LC-MSの正確な計算質量: 455.18、実測値: m/z 456.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 98.79%、融点: 193~195。

20

## 【実施例 27】

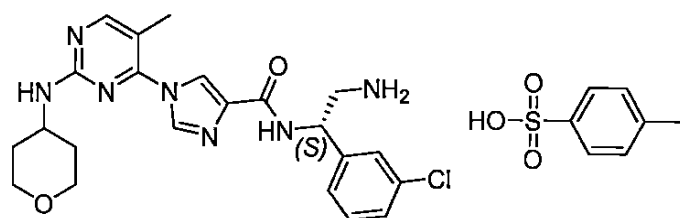
## 【0647】

(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩(化合物#299)

30

## 【0648】

## 【化 1 9 7】



40

## 【0649】

1,4-ジオキササン(6 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.1 g、0.21 mmol)の溶液に、0 で p-トルエンスルホン酸一水和物(0.041 g、0.22 mmol)をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1時間撹拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ

50

- 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸をオフホワイトの固体 ( 0 . 1 0 4 g、7 4 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.09 - 7.07 (br s, 3H), 5.24 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC - MSの正確な計算質量: 455.18、実測値: m/z 456.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.32%。

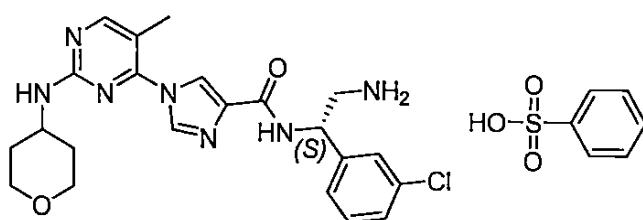
## 【実施例 28】

## 【0650】

(S) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩 ( 化合物 # 3 0 0 )

## 【0651】

## 【化198】



## 【0652】

1, 4 - ジオキサン ( 3 6 0 m L ) 中の ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 6 g、1 3 . 1 8 m m o l ) の溶液に、0 でベンゼンスルホン酸 ( 2 . 0 8 g、1 3 . 1 8 m m o l ) をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩をオフホワイトの固体 ( 6 g、7 4 % ) として得た。融点: 141 ~ 142.5。 <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (br s, 3H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.49 (t, 2H)。LC - MSの正確な計算質量: 455.19、実測値: m/z 456.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 98.63%。

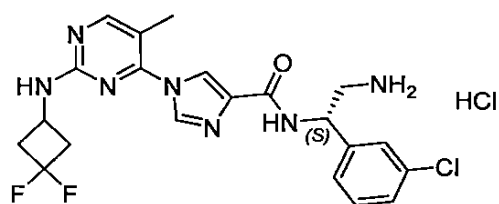
## 【実施例 29】

## 【0653】

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩 ( 化合物 # 3 0 1 )

## 【0654】

## 【化199】



## 【0655】

1,4-ジオキササン(20 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(1 g、2.16 mmol)の溶液に、ジオキササン中の4 M HCl(0.54 mL、2.16 mmol)を0 でゆっくり加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩をオフホワイトの固体(1 g、93%)として得た。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.88(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62(br s, 3H), 7.50(s, 1H), 7.38-7.35(m, 3H), 5.29(d, J = 4 Hz, 1H), 4.16(s, 1H), 3.39-3.28(m, 1H), 3.18-3.14(m, 1H), 2.92(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.19(s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 461.15、実測値: m/z 462.1 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.81%、融点: 213~216。

10

20

## 【実施例30】

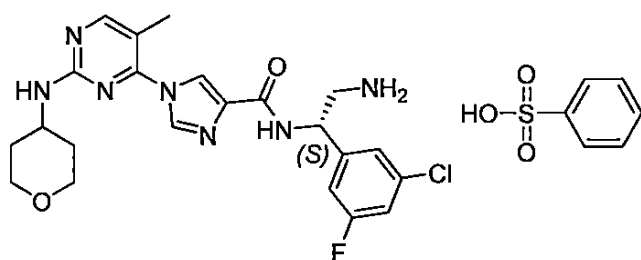
## 【0656】

(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩(化合物#302)

30

## 【0657】

## 【化200】



40

## 【0658】

1,4-ジオキササン(10 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.2 g、0.422 mmol)の攪拌溶液に、0 でベンゼンスルホン酸(0.066 g、0.422 mmol)をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチ

50

ル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル )  
 - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩をオフホワイトの固体  
 ( 0 . 2 2 g 、 8 3 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.92 (d, J = 8.8  
 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (br s, 3H), 7.57 (d, J =  
 6.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H),  
 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.16 (s,  
 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC - MSの正確な計算質量:  
 473.17、実測値: m/z 474.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.85%、融点: 161 ~ 162 。

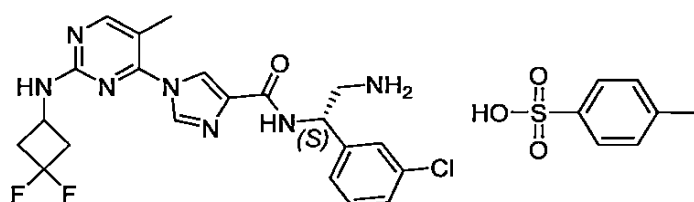
## 【実施例 3 1】

## 【0659】

(S) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド p - トルエンスルホン酸塩 ( 化合物 # 3 0 3 )

## 【0660】

## 【化201】



## 【0661】

1, 4 - ジオキサン ( 6 mL ) 中の ( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェ  
 ニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチ  
 ルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ( 0 . 1 g 、 2 .  
 1 6 mmol ) の攪拌溶液に、0 で p - トルエンスルホン酸一水和物 ( 0 . 0 4 1 g 、  
 2 . 1 6 mmol ) をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液  
 から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、( S ) - N - ( 2 - アミノ  
 - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチ  
 ル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキ  
 サミド p - トルエンスルホン酸塩をオフホワイトの固体 ( 0 . 1 1 g 、 7 8 % ) として得  
 た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s,  
 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.  
 46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.31 (d, J  
 = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.92 (t,  
 2H), 2.61 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。LC - MSの正確な計算質量: 461.  
 15、実測値: m/z 462.1 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 98.11%、融点: 150 ~ 151 。

## 【実施例 3 2】

## 【0662】

(S) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩 ( 化合物 # 3 0 4 )

## 【0663】

10

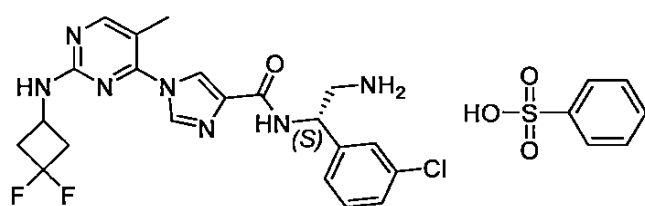
20

30

40



## 【化202】



## 【0664】

1,4-ジオキサン(12 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.25 g、0.541 mmol)の攪拌溶液に、0 でベンゼンスルホン酸(0.085 g、0.541 mmol)をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1.0時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩をオフホワイトの固体(0.28 g、83%)として得た。

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.63 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)。LC-MSの正確な計算質量: 461.15、実測値: m/z 462.1 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.82%、融点: 155~156。

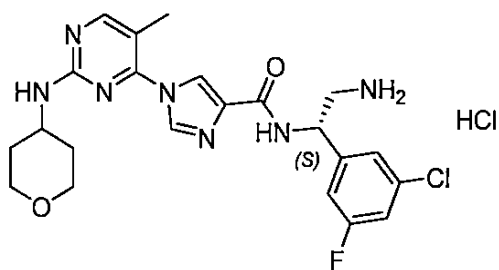
## 【実施例33】

## 【0665】

(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩(化合物#305)

## 【0666】

## 【化203】



## 【0667】

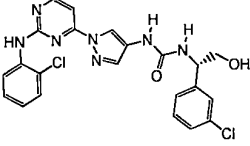
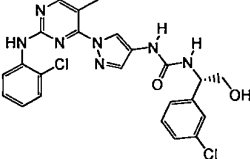
1,4-ジオキサン(3 mL)中の(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(0.05 g、0.105 mmol)の攪拌溶液に、0 でジオキサン中の4M HCl(0.02 mL、0.105 mmol)をゆっくり加えた。反応混合液を室温で1.0時間攪拌した。反応混合液から溶媒を留去し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1

- (5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド塩酸塩をオフホワイトの固体 ( 0 . 0 5 g 、 9 4 % ) として得た。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.37 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.33 (t, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 3H), 3.25 (t, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)。LC - MSの正確な計算質量: 473.17、実測値: m/z 474.2 [M+H]<sup>+</sup>、HPLC純度: 99.86%、融点: 210 ~ 211 。

【 0 6 6 8 】

以下の表1は、上記のスキームを参照して、本明細書で同定された本発明の化合物を調製するために利用された合成方法の概要、及び調製された化合物の特性決定において得られ使用されたデータを提供する。場合によっては、2つのスキーム番号を参照して表に示すように、使用された合成方法は2つの異なる方法の組み合わせであった。いくつかの他の場合には、使用された方法は、スキーム番号によって参照される方法のわずかな変更であり、このような変更は当業者には明らかであろう。いくつかの他の場合には、合成方法は表中のスキーム番号と、続く当業者に周知の方法を用いるさらにわずかな化学修飾によって示された。

【表 1 - 1】

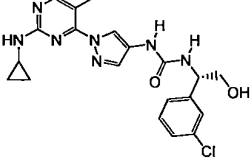
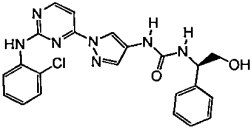
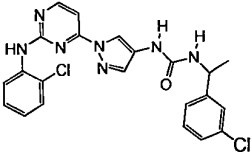
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
1		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.59 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H)</p>	1
2		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)</p>	1

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
3		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.63 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.44 (s, 2H)	1
4		(R)-1-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H)	1
5		1-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)エチル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.19 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 6.79 Hz, 3H), 1.2 (s, 1H)	1

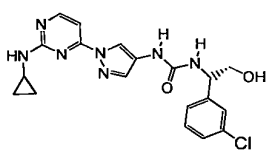
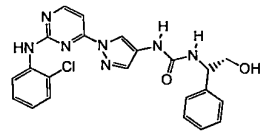
10

20

30

40

【表 1 - 3】

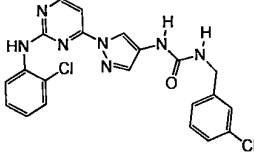
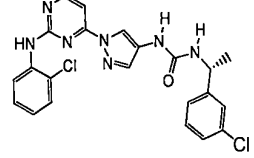
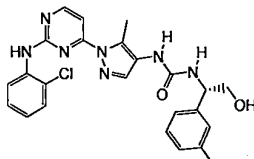
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
6		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.015 - 4.94 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 0.67 - 0.66 (m, 2H), 0.47 (s, 2H)	1
7		(S)-1-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.59 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.99 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.73 - 7.71 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H)	1

10

20

30

【表 1 - 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#	
9		1-(3-クロロベン ジル)-3-(1-(2- ((2-クロロフェ ニル)アミノ)ピ リミジン-4-イ ル)-1H-ピラゾ ール-4-イル)尿 素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 5H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H)	1	10
10		(R)-1-(1-(2-(2- クロロフェニル) アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1H- ピラゾール-4-イ ル)-3-(1-(3-ク ロロフェニル)エ チル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8 H z, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	1	20
11		(S)-1-(1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-3-(1-(2-(2- クロロフェニ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 5-メチル-1H-ピ ラゾール-4-イ ル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.01 (s, 1H), 4. 73 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)	1	30

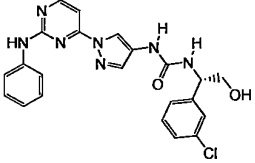
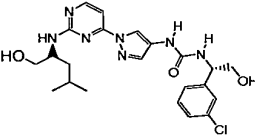
10

20

30

40

【表 1 - 5】

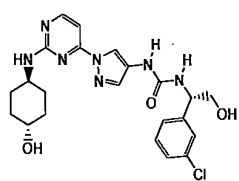
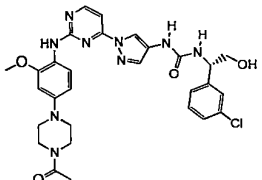
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
12		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.9 (br s, 1H), 4.75 - 4.73 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)</p>	1
13		1-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-((R)-1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 8.63 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.39 - 1.36 (m, 2H), 0.88 - 0.86 (m, 6H)</p>	2

10

20

30

【表 1 - 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
14		1-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-((トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DM SO- $d_6$ ): $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 - 7.66 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 6.91 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.35 (m, 4H)	1
15		(S)-1-(1-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DM SO- $d_6$ ): $\delta$ 8.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 7.05 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 (d, $J$ = 6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (br s, 6H), 3.10 (d, $J$ = 2.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 3H)	1

10

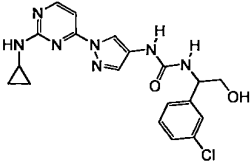
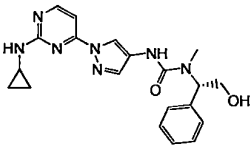
20

30

40



【表 1 - 7】

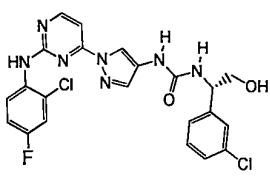
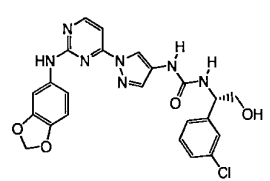
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
16		1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 1H), 0.68 - 0.66 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 0.46 (s, 2H)	1
18		(S)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-メチル尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.55 - 5.52 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 2H), 0.57 (br s, 2H)	2

10

20

30

【表 1 - 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
20		(S)-1-(1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> , few drops MeOD): 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27 - 8.25 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 7.12 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 1H)	2
21		(S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.83 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.99 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H)	1

10

20

30

【表 1 - 9】

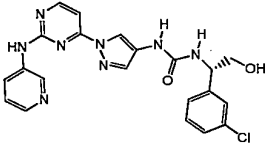
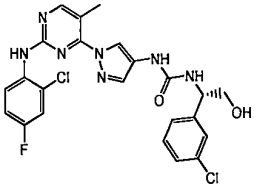
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
22		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 3H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.08 (br s, 3H), 2.31 (br s, 2H) (一部の脂肪族部分は溶媒シグナルと一緒にしている)</p>	1
23		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(5-メチル-2-(ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.79 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 3H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)</p>	2

10

20

30

【表 1 - 10】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
24		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H)	2
25		(S)-1-(1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.92 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)	2

10

20

30

【表 1 - 1 1】

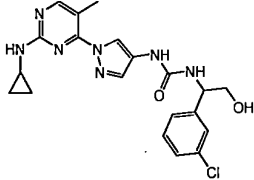
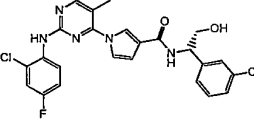
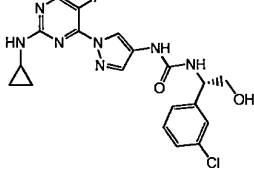
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
26		(S)-1-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.91 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.32 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H)	2
27		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	2

10

20

30

【表 1 - 1 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
28		1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 5H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.43 (br s, 2H)	2
29		(S)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (br s, 1H), 3.65 - 3.64 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).	3
30		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.28 (br s, 2H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 1H), 0.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 0.45 (s, 2H)	1

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

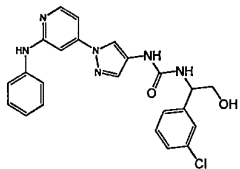
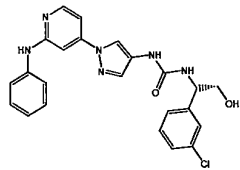
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
31		1-(2-((2-クロロ -4-フルオロフェ ニル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-N-(1 -(3-クロロフェ ニル)-2-ヒドロ キシエチル)-1H -ピロール-3-カ ルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1 H), 7.37 - 7.18 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 H z, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.28 (s, 3 H)	3
32		1-(2-((2-クロロ -4-フルオロフェ ニル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-N-(2 -ヒドロキシ-1- フェニルエチル) -1H-ピロール-3 -カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.4 7 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.31 - 7.2 1 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.6 4 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 1 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
33		1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 2H)	7, 1
34		(S)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H)	7, 1

10

20

30



【表 1 - 15】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
35		(S)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.766 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	3
36		1-(1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H)	2

10

20

30

【表 1 - 16】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
37		1-(1-(2-(ベンゾ [d][1,3]ジオキ ソール-5-イルア ミノ)-5-メチル ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピラゾ ール-4-イル)-3- (1-(3-クロロフ ェニル)-2-ヒド ロキシエチル)尿 素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.722 (m, 1 H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)	2
38		(S)-1-(1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-3-(1-(2-(3 -エチニルフェニ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-ピラゾール 4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.85 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 5 H), 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.64 - 3.5 7 (m, 2H)	2

10

20

30

【表 1 - 17】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
39		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 0.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 0.48 (d, J = 2.4 Hz, 2H)	3
40		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.47 (br s, 2H)	3

10

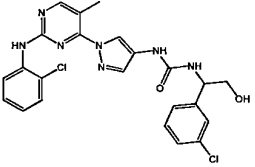
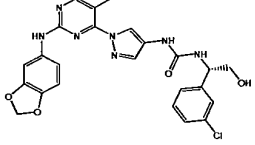
20

30

【表 1 - 18】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#	
41		1-(2-(ベンゾ[d] [1,3]ジオキサゾ ル-5-イルアミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-N-(1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-1H-ピラゾ ール-4-カルボキ サミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.58 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.95 (s, 2H), 5. 06 - 5.04 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.6 5 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)	3	10
42		1-(2-(ベンゾ[d] [1,3]ジオキサゾ ル-5-イルアミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-N-(1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-1H-ピロー ール-3-カルボキ サミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.1 0 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.83-6.78 (m, 2 H), 5.94 (s, 2H), 5. 04 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3	20 30

【表 1 - 19】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
43		1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.13 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)	2
44		(S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.0 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)	2

10

20

30

【表 1 - 2 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
45		1-(2-((2-クロロ 4-フルオロフェ ニル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-N-(1 -(3-クロロフェ ニル)-2-ヒドロ キシエチル)-1H -ピラゾール-4- カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.2 8 (m, 3H), 7.25 - 7. 20 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.97 - 4.94 (m, 1H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)	3
46		N-(1-(3-クロロ フェニル)-2-ヒ ドロキシエチル) -1-(2-(フェニル アミノ)ピリジン -4-イル)-1H-ピ ロール-3-カルボ キサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.35 - 8.1 (m, 2H), 8.0 - 7.9 (m, 1 H), 7.8 - 7.55 (m, 2 H), 7.5 - 7.11 (m, 7 H), 7.11 - 6.71 (m, 4H), 5.1 - 4.90 (m, 2H), 3.65 (br s, 2H)	7
47		1-(2-(ベンゾ[d] [1,3]ジオキサソ ール-5-イルアミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-N-(2-ヒドロ キシ-1-フェニル エチル)-1H-ピ ロール-3-カルボ キサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.2 H z, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 2 H), 5.94 (s, 2H), 5. 04 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.86 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2. 29 (s, 3H)	3

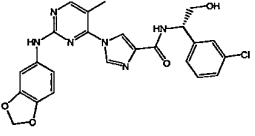
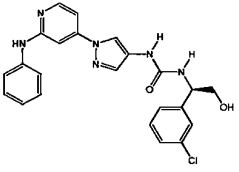
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
48		(S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 3H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (br s, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	6
49		(R)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.10 (m, 6H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.98 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 2H)	7, 1

10

20

30

【表 1 - 2 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#	
50		(S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.58 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (br s, 2H), 2.40 (s, 3H)	3	10
51		(R)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)	2	20
52		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 6H), 7.00 - 6.90 (m, 1H), 5.1 - 4.9 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 2H)	3	40



【表 1 - 2 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
53		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 6H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 4.98 (t, J = 2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H)	3
54		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 4.93 - 4.90 (m, 1H), 2.85 - 2.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H)	4

10

20

30

【表 1 - 2 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
55		(S)-1-(1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジ オキソール-5-イ ルアミノ)-5-メ チルピリミジン 4-イル)-1H-ピ ラゾール-4-イ ル)-3-(2-ヒドロ キシ-1-フェニル エチル)尿素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.2 9 (m, 4H), 7.23 - 7. 19 (m, 1H) 7.12 - 7. 09 (m, 1H), 6.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 3.63 - 3.5 5 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)</p>	2
56		(R)-1-(1-(2-(2- クロロ-4-フル オロフェニル)ア ミノ)-5-メチル ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピラゾ ール-4-イル)-3- (1-(3-クロロフ ェニル)-2-ヒド ロキシエチル)尿 素	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1 H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.72 (m, 1H), 3.64 - 3.65 (m, 2H), 2.40 (s, 3 H)</p>	2

10

20

30

【表 1 - 2 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
57		(S)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.19 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 5.03 - 5.01 (m, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
58		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
59		(S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-フェニルプロパン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 2H), 7.24 - 7.23 (m, 4H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.28 (s, 3H)	3

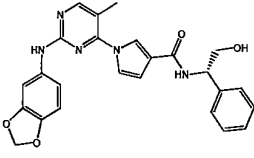
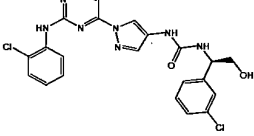
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

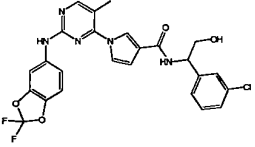
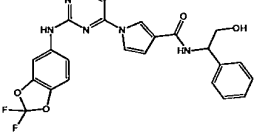
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
60		(S)-1-(2-(ベンゾ[ <i>d</i> ][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 6H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
61		(R)-1-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-3-(1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)尿素	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 7.60 Hz, 1H), 4.98 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)	2

10

20

30

【表 1 - 27】

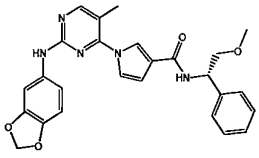
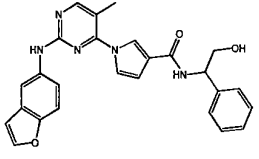
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
62		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.06 - 5.03 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)	3
63		1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.89 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 2 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
64		(S)-1-(2-(ベンゾフラン[1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1-フェニルプロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.41- 7.38 (m, 4H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 3.65 (t, J = 10 Hz, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)	3
65		1-(2-(ベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニルプロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.65 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 6.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 2 9】

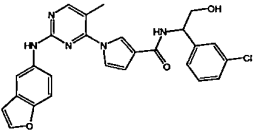
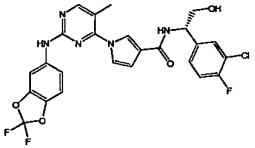
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
66		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシルエチル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.67 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H)	3
67		1-(2-(2-クロロフェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシルエチル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.2 - 7.17 (m, 2H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 3 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
68		1-(2-(ベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.65 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
69		(S)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[ <i>d</i> ][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 4H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)	3

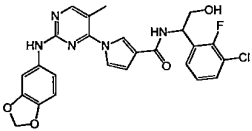
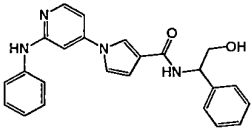
10

20

30



【表 1 - 3 1】

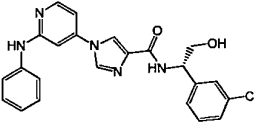
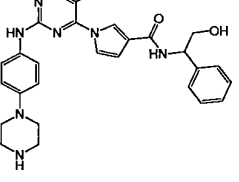
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
70		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
71		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.18 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 5H), 7.04 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.66 (m, 2H)	7

10

20

30

【表 1 - 3 2】

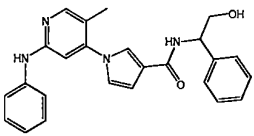
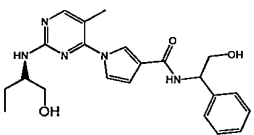
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
72		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	13
73		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.03 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 8H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 3 3】

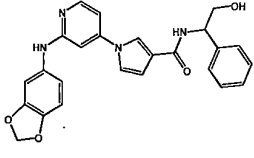
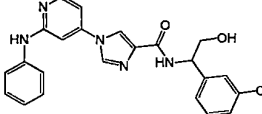
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
74		N-(2-ヒドロキシ -1-フェニルエチ ル)-1-(5-メチル -2-(フェニルア ミノ)ピリジン-4 -イル)-1H-ピロ ール-3-カルボキ サミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 9.04 (s, 1 H), 8.13 (s, 1H), 8.0 9 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1H), 7. 61 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) 7.29 - 7.22 (m, 5H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2 H), 5.06 - 5.01 (m, 1 H), 4.85 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.6 3 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	8
75		N-(2-ヒドロキシ -1-フェニルエチ ル)-1-(2-((S)- 1-ヒドロキシブ タン-2-イル)ア ミノ)-5-メチル ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピロー ール-3-カルボキサ ミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.03 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.56 (s, 1 H), 3.81 (s, 1H), 3.6 4 (s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.21 (s, 3 H), 1.64 (br s, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 1 H), 0.85 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 3 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
76		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H)	7
77		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	7

10

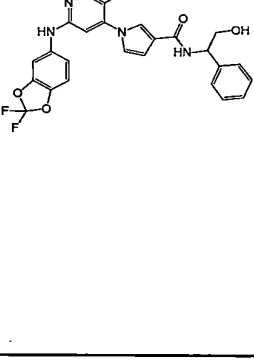
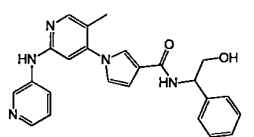
20

30

【表 1 - 3 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#	
78		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 8.45 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2 H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)	8	10
79		1-(2-(ベンゾフラン-5-イルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): 9.02 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)	8	20 30

【表 1 - 3 6】

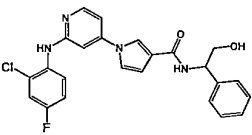
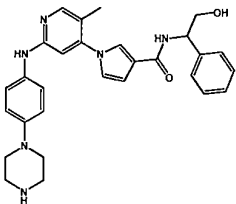
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
80		1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.65 (m, 2H), 2.17 (s, 3H)	8
81		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 4H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.07 - 5.05 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)	8

10

20

30

【表 1 - 37】

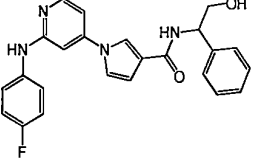
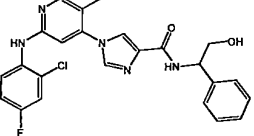
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
82		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): <math>\delta</math> 9.13 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, <math>J = 7.2</math> Hz, 1H), 8.13 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, <math>J = 7.6</math> Hz, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 4H), 7.23 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.89 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 1H), 3.67 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 2H).</p>	7
83		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, <math>J = 14.0</math> Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 2H), 7.37 (d, <math>J = 7.6</math> Hz, 2H), 7.31 (t, <math>J = 7.2</math> Hz, 2H), 7.24 (d, <math>J = 6.8</math> Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.06 - 5.04 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.89 (s, 4H), 2.13 (s, 3H)</p>	3a

10

20

30

【表 1 - 3 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
84		1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.15 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 14.0 Hz, 3H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 2H).	7
85		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).	11

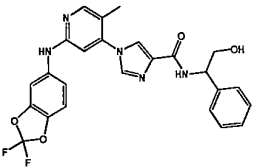
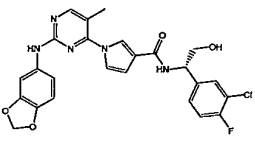
10

20

30



【表 1 - 3 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
86		1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.36 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)	11
87		(S)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 4 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
88		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.03 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)	11
89		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 6.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 - 4.96 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H).	11

10

20

30

【表 1 - 4 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
90		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.72 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H)	11
91		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	3a

10

20

30

【表 1 - 4 2】

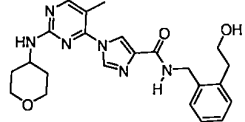
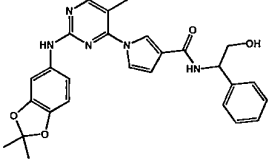
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
92		<p>N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.15 (s, 3H)</p>	3a
93		<p>N-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	<p><sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMS O-d<sub>6</sub>): δ 8.62 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 5.24 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)</p>	4, 3

10

20

30

【表 1 - 4 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
94		N-(2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	4, 3
95		1-(2-((2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.22 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 7.03 - 6.78 (m, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.6 (s, 6H)	3

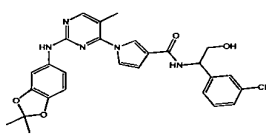
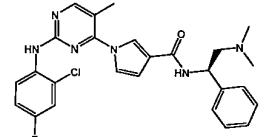
10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

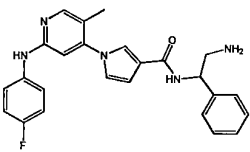
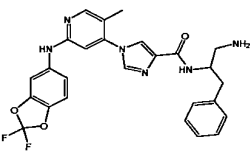
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
96		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-4-イル)-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 6.81 - 6.8 (m, 1H), 6.69 - 6.67 (m, 1H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 4.0 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)	3
97		(R)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピペリジン-4-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)	3

10

20

30

【表 1 - 4 5】

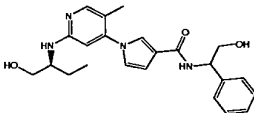
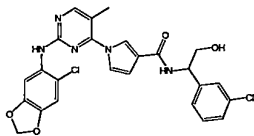
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
98		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 5.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)	9
99		N-(1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 7.29 - 7.20 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.09 (s, 3H)	9

10

20

30

【表 1 - 4 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
100		N-(2-(2-((S)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニルエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.66 - 1.65 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 0.81 (t, J = 12.8 Hz, 3H)	8
101		1-(2-((6-クロロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)	3

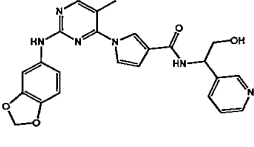
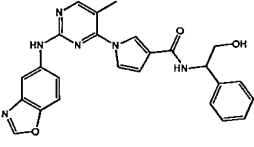
10

20

30



【表 1 - 47】

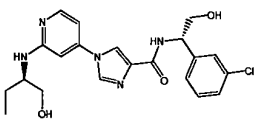
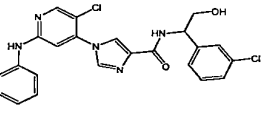
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
103		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)	3
104		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]オキサゾール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 11.10 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 4 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
105		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.61 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 1.67 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.61 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)	13
106		1-(5-クロロ-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 5.02 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H)	10

10

20

30

【表 1 - 4 9】

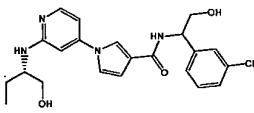
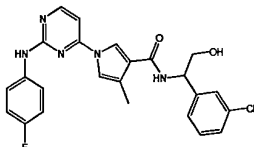
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
107		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)	3
108		1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.73 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.63 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	3

10

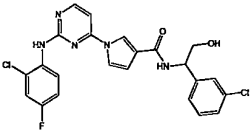
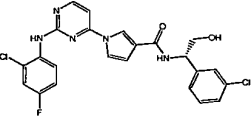
20

30

【表 1 - 5 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
109		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO-d}_6$ ): $\delta$ 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6.74 - 6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	10 13 20
110		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-4-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO-d}_6$ ): $\delta$ 9.75 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).	30 3 40

【表 1 - 5 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
111		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H).	3
112		(S)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (s, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 5 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
113		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).	3
114		1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.69 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).	3

10

20

30

【表 1 - 5 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
115		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 0.66 - 0.63 (m, 2H), 0.45 (s, 3H).	3
116		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 - 5.01 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 0.43 (s, 2H).	13

10

20

30

【表 1 - 5 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
117		N-(2-ヒドロキシ -1-フェニルエチ ル)-1-(5-メチル -2-((1-フェニル エチル)アミノ) ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピロー ル-3-カルボキサ ミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.21 (s, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.91 (br s, 1 H), 7.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.3 4 (m, 4H), 7.31 - 7. 01 (m, 7H), 6.72 - 6.71 (m, 1H), 5.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.85 (t, J = 6.0 H z, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.39 - 3.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3 H), 1.28 - 1.22 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H).	3
118		1-(2-((4-フルオ ロフェニル)アミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-N-(2-ヒドロ キシ-1-フェニル エチル)-1H-イ ミダゾール-4-カ ルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.2 H z, 2H), 7.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.6 H z, 2H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).	6

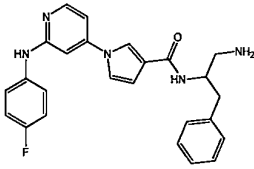
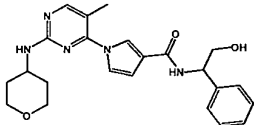
10

20

30



【表 1 - 5 5】

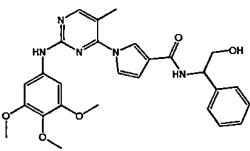
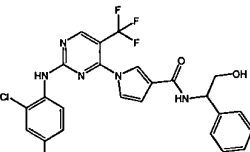
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
119		N-(1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (t, J = 4.4 Hz, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, J = 4 Hz, 4H), 7.14 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 10 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.65 - 2.48 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.85 (s, 2H).</p>	9
120		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.00 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.86 (t, J = 14 Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.37 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H).</p>	3

10

20

30

【表 1 - 5 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
121		N-(2-ヒドロキシ -1-フェニルエチ ル)-1-(5-メチル -2-((3,4,5-トリ メトキシフェニ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-ピロール-3- カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.3 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.7 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3 H), 2.32 (s, 3H)	3
122		1-(2-((2-クロロ -4-フルオロフェ ニル)アミノ)-5- (トリフルオロメ チル)ピリミジン -4-イル)-N-(2- ヒドロキシ-1-フ ェニルエチル)-1 H-ピロール-3- カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.43 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1H), 7. 64 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 5 H), 7.22 - 7.18 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1. 6 Hz, 1H), 5.00 - 4. 95 (m, 1H), 4.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3. 67 - 3.56 (m, 2H)	3

10

20

30

【表 1 - 5 7】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
123		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)	3
124		1-(5-クロロ-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 5H), 7.17 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H)	10

10

20

30

【表 1 - 5 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
125		(S)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.7 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.73 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.77 (s, 1 H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
126		(S)-N-(1-(3-クロロ-5-メチル-2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.19 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 5 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
127		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((1-メトキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.45 - 1.43 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	3
128		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.86 (m, 1H)	3

10

20

30

40

【表 1 - 6 0】

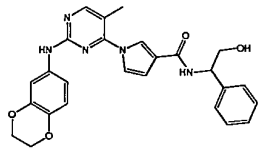
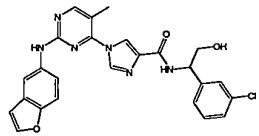
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
129		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO-d}_6$ ): $\delta$ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 6.79 - 6.78 (m, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 - 3.62 (m, 2H)	3
130		1-(2-(エチルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DM SO-d}_6$ ): $\delta$ 8.25 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 6 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
131		1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシル-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.41 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H)	3
132		1-(2-(ベンゾフラン-5-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H)	6

10

20

30

【表 1 - 6 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
133		N-((S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-イル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DM SO- $d_6$ ): 8.24 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 3H), 6.79 (d, $J$ = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.93 (t, $J$ = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.35 - 3.33 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.86 (t, $J$ = 7.6 Hz, 3H)	3
134		N-(1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-イル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DM SO- $d_6$ ): $\delta$ 11.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, $J$ = 1.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 8H), 6.94 (d, $J$ = 9.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.16 - 2.83 (m, 3H), 1.97 (s, 3H)	12

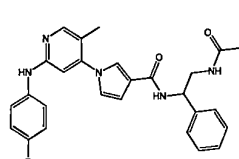
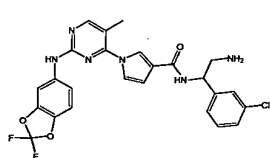
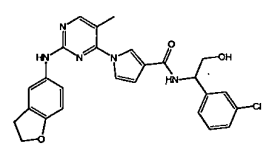
10

20

30



【表 1 - 6 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
135		N-(2-アセトアミド-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.35 (s, 5H), 7.11 (s, 3H), 6.71 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)	9
136		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDC l <sub>3</sub> ): δ 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (s, CDC l <sub>3</sub> ピークと一緒になっている、1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)	4
137		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.41 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

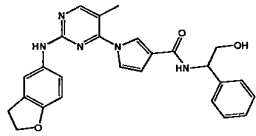
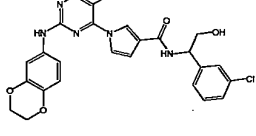
10

20

30

40

【表 1 - 6 4】

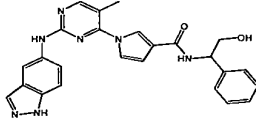
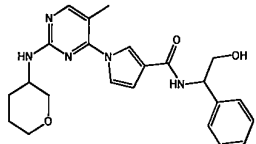
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
138		1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.4 (s, 1 H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3 H)	3
139		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33 (s, 3H), 7.29 (s, 1 H), 7.12 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.66 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 6 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
140		1-(2-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 12.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)	3
141		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H)	3

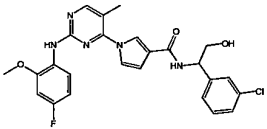
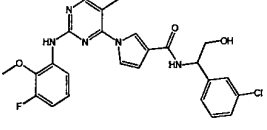
10

20

30

40

【表 1 - 6 6】

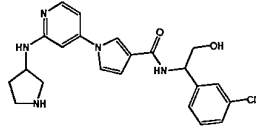
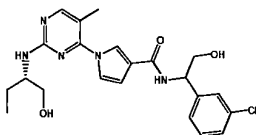
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
142		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 8.0 (s, 1H), 7.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)	3
143		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.09 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 67】

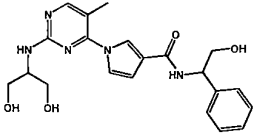
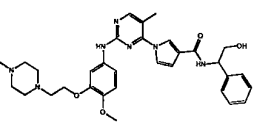
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
145		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(ピロリジン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.20 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.09 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.04 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.62 (s, 1H)	13
146		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピロリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 5H), 6.80 - 6.74 (m, 2H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.862 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 6 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
147		1-(2-((1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 7H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)	3
148		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-メトキシ-3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.14 (m, 1H), 6.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.25 (s, 3H)	3

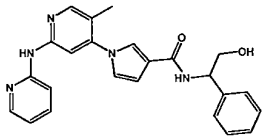
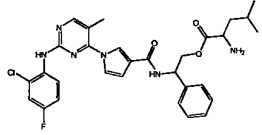
10

20

30

40

【表 1 - 6 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
149		N-(2-(2-ヒドロキシ -1-フェニルエチ ル)-1-(5-メチル -2-(ピリジン-2- イルアミノ)ピリ ジン-4-イル)-1 H-ピロール-3- カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM S <sub>0</sub> -d <sub>6</sub> ): δ 9.76 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1 H), 7.66 - 7.62 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.37 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1H), 6. 84 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1H), 5. 07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.17 (s, 3 H)	3
150		2-(1-(2-(2-ク ロロ-4-フルオロ フェニル)アミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-1H-ピロー ル-3-カルボキサ ミド)-2-フェニ ルエチル 2-アミノ-4-メチ ルペンタノエー ト	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM S <sub>0</sub> -d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.49 -7.38 (m, 6H), 7.36 -7.30 (m, 1H), 7.28 -7.19 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 - 5.3 5 (m, 1H), 4.50 - 4. 45 (m, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 2.99 (s, 1 H), 2.28 (s, 3H), 1. 71 (s, 1H), 1.61 - 1. 55 (m, 1H), 1.43 - 1. 35 (m, 2H), 0.70 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 6H)	3, 18

10

20

30

40

【表 1 - 70】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
151		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
152		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロピラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 3H), 3.09 (d, J = 10Hz, 1H), 2.22 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.55 (s, 2H)	3

10

20

30



【表 1 - 7 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
153		1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.89 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)	5
154		1-(2-((4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)	3
155		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.27 (s, 3H)	6

10

20

30

40

【表 1 - 7 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
156		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロピラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.08 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.94 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H)	3
157		N-((S)-1-(3-フルオロ-4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H)	3

10

20

30

40

【表 1 - 73】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
158		N-(2-アセトアミド-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.90 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.0 (br s, 1H), 3.47 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)	4, 19
159		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.07 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (br s, 2H), 2.14 (s, 3H)	9
160		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)	3

10

20

30

40

【表 1 - 7 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
161		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
162		N-((R)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.53 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.87 (t, J = 6.4 Hz, 1H)	3

10

20

30

【表 1 - 75】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
163		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.88 (s, 1H), 8.42 - 8.37 (m, 2H), 8.20 - 8.16 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (br s, 2H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H)	13
164		N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.08 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.66 - 7.14 (m, 3H), 7.54 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)	11

10

20

30

【表 1 - 7 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
165		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピペロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 3H), 3.50 - 3.28 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79 - 1.71 (m, 1H)	11
166		1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.18 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.22 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)	6

10

20

30

【表 1 - 77】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
167		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.05 - 5.0 (m, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 - 6.63 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H)	3
168		1-(5-クロロ-2-((R)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 1.68 - 1.62 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.22 (s, 2H), 0.88 - 0.85 (m, 3H)	10

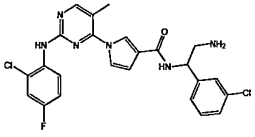
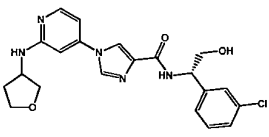
10

20

30

40

【表 1 - 7 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
169		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.99 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 6H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)	4
170		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.04 - 4.98 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.71 (t, J = 8 Hz, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.81 - 1.79 (m, 1H)	13

10

20

30



【表 1 - 7 9】

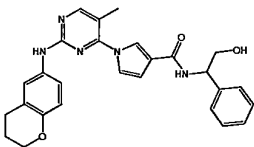
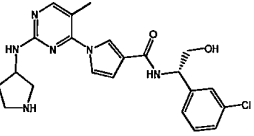
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
171		N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-(ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-4-イル)-1H-ピペロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.16 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 8.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)	11, 3
172		1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イルアミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピペロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 80】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
173		1-(2-(クロマン-6-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 9.37 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.07-4.0 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (s, 2H)</p>	3
174		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-2-(ピロリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<p>1HNMR (400 MHz, DM SO-d<sub>6</sub>): δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 12 Hz, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.01 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H)</p>	3

10

20

30

【表 1 - 8 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
175		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロ-3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 13.6 Hz, 6H), 2.97 (s, 4H), 2.31 (s, 3H)	3
176		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.95 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 4H), 7.2 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 8 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
177		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.8 (s, 1 H), 8.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1 H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (br s, 2H), 7.68 (s, 2 H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 3H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.93 - 4.92 (m, 1 H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4
178		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(5-メチル-2-((4-(ピペラジン-1-イル)-ピペリジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.38 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1 H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 1 H), 3.62 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.58 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 10 Hz, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 8 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
179		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (br s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.32 (s, 5H), 2.21 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)	3
180		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.11 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 6.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 2.07 (s, 3H)	11

10

20

30

【表 1 - 8 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
181		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 7H), 3.53 (br s, 3H), 2.30 (s, 3H)	3
182		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((3-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.65 (br s, 2H), 3.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 4H)	3

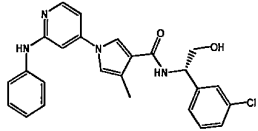
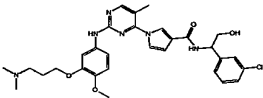
10

20

30

40

【表 1 - 8 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
183		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1-(2-(フェニルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.97 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.63 (br s, 2H), 2.18 (s, 3H)	7
184		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((3-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-4-メトキシフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.8 - 6.79 (m, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (br s, 3H), 2.32 - 2.30 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.1 (s, 6H), 1.84 - 1.77 (m, 2H)	3

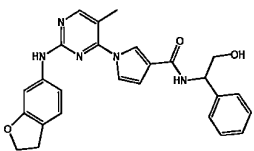
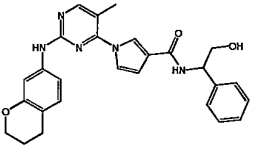
10

20

30

40

【表 1 - 8 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
185		1-(2-((2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.86 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)	3
186		1-(2-(クロマン-7-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 7.12 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.86 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 2.64 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (t, J = 4 Hz, 2H), 1.21 (s, 2H)	3

10

20

30

40



【表 1 - 87】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
187		N-(2-ヒドロキシ -1-(m-トリル)エ チル)-1-(5-メチ ル-2-((S)-テト ラヒドロフラン- 3-イル)アミノ) ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピロー ル-3-カルボキサ ミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 4 H z, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8. 0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.02 - 4.97 (q, J = 8 Hz, 1H), 4.84 - 4.81 (t, J = 4 H z, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.6 3 (m, 3H), 3.54 - 3. 51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H)	3
188		N-((S)-1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-1-(2-((テト ラヒドロフラン- 3-イル)アミノ) ピリジン-4-イ ル)-1H-ピロー ル-3-カルボキサ ミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (s, 1 H), 5.04 - 5.01 (m, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.40 (br s, 1 H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.78 - 1.7 7 (m, 1H)	13

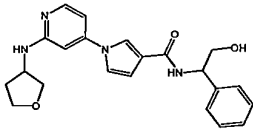
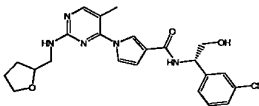
10

20

30

40

【表 1 - 8 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
189		N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1-(2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 5.0 - 4.85 (m, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H)	13
190		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.92 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.98 - 3.94 (m, 1H), 3.75 - 3.7 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.4 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.88 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H)	3

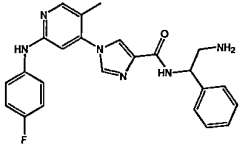
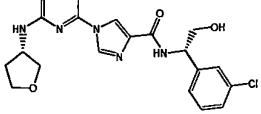
10

20

30

40

【表 1 - 89】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
191		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).	11
192		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H) 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 5.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.28 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H)	6

10

20

30

【表 1 - 90】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
193		N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 8 Hz, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.01 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H)	11, 6
194		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((3-(ジメチルカルバモイル)-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 1】

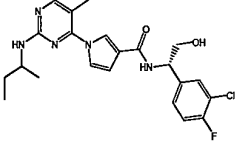
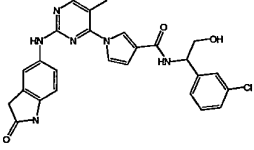
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
195		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(2-(シクロヘキシルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.71 - 3.59 (m, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.87 - 1.84 (m, 2H), 1.68 - 1.55 (m, 3H), 1.3 - 1.12 (m, 6H)	3
196		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(5-メチル-2-((4-(メチルカルバモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.2 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.8 - 7.75 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
197		1-(2-(sec-ブチルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-((S)-1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.56 - 1.42 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	3
198		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-オキソインドリン-5-イル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 10.2 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.93 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
199		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(5-メチル-2-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.25 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 4H), 7.01 (s, 1H) 6.73 (s, 1H), 5.02 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 4H)	3
201		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 5.05 - 4.98 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)	6

10

20

30

【表 1 - 9 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
202		N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.55 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.60 (br s, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 4H)	3
203		N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 13.2 Hz, 4H), 6.74 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.75 (s, 2H), 0.62 (s, 2H)	3

10

20

30



【表 1 - 9 5】

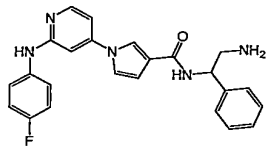
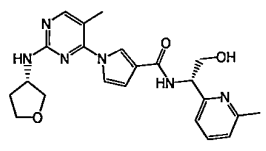
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
204		N-(1-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H)	3
205		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-(4-モルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 4 Hz, 4H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.01 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
206		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.34 - 5.30 (m, 1H), 3.22 (s, 2H).	7, 4
207		N-((S)-2-ヒドロキシ-1-(6-メチルピリジン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.28 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H).	3

10

20

30

40

【表 1 - 97】

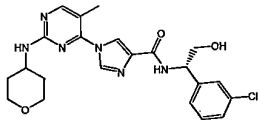
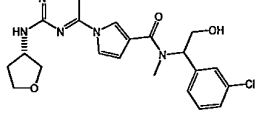
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
208		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチルピロリジン-3-イル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.94 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 3.66 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)	3
209		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((3-(1,2,3,6-テトラヒドロピロリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド塩酸塩	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 11.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.31 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.68 - 3.66 (d, J = 8 Hz, 3H), 3.3 (s, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
211		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 3H), 7.29 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (br s, 3H), 3.72 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8 Hz, 2H).	6
212		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.26 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.99 - 3.78 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 2.90 (br s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 1H)	3

10

20

30

【表 1 - 9 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
213		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(2-((4-フルオロ-3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.63 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 2.97 (d, J = 12 Hz, 8H), 2.32 (s, 3H)	3
214		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアチル)-1-(5-メチル-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.9 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 3H), 5.03 - 5.02 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8 Hz, 2H)	6

10

20

30

【表 1 - 100】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
215		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.31 (d, J = 16 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.49 (s, 4H), 2.97 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.90 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 12.8 Hz, 2H)	3
216		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 14 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.3 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 4H)	3

10

20

30

【表 1 - 101】

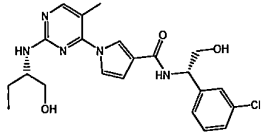
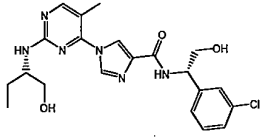
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
217		(R)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.37 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02 - 5.00 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H)	6
218		N-((R)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 102】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
219		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 6.79 - 6.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.02 - 5.01 (m, 1H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.27 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.64 - 1.62 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 1H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H).	3
220		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 1H), 0.851 (t, J = 8 Hz, 3H)	6

10

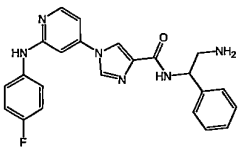
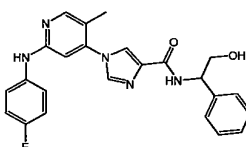
20

30

40



【表 1 - 103】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
221		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.19 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 - 8.20 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.01 - 3.0 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H)	11
222		1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H)	11

10

20

30

【表 1 - 104】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
223		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4-フルオロ-3-モルホリノフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.96 (s, 4H), 2.27 (s, 3H)	6
225		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 4.91 (s, 1H), 3.83 - 3.81 (m, 4H), 3.47 - 3.26 (m, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H)	4

10

20

30

【表 1 - 105】

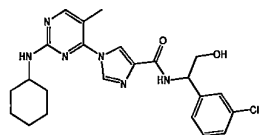
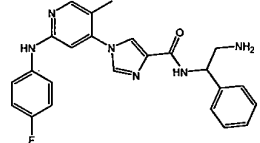
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
225a		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド, 鏡像異性体 #1	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 4.97 (br s, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	4, 20
225b		(R)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド, 鏡像異性体 #2	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.4 (m, 2H).	4

10

20

30

【表 1 - 1 0 6】

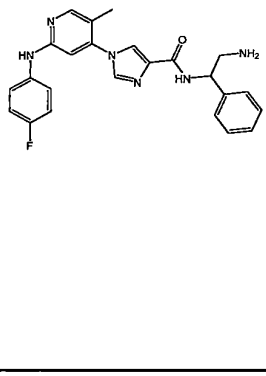
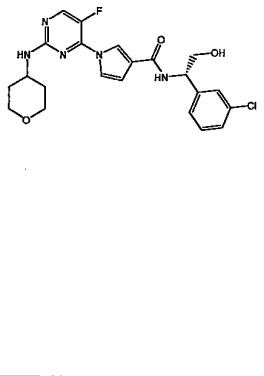
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
226		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(シクロヘキシルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.55 (d, J = 12 Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 6H)	6
227		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド, 鏡像異性体 #1	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.03 - 5.02 (m, 1H), 4.0 (br s, 2H), 3.11 - 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)	11

10

20

30

【表 1 - 107】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
228		N-(2-アミノ-1-フェニルエチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド, 鏡像異性体 #2	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.24 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.11-3.06 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)	11
229		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-フルオロピロロ-2-(1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.47 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.04 - 4.99 (m, 1H), 4.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12 Hz, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.38 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.83 - 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H)	3

10

20

30

【表 1 - 108】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
230		N-(2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.98 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)	11
231		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-(4-フェノキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.78 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 7.06 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.24 (br s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 2H)	4

10

20

30

【表 1 - 109】

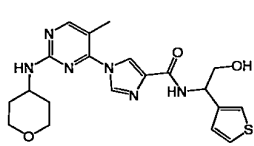
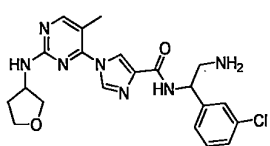
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
232		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.17 (s, 1 H), 8.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1 H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1 H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)	4
233		N-(2-ヒドロキシ-1-(チオフェン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 1H), 8.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.25 (m, 1H), 5.12 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.9 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).	6

10

20

30

【表 1 - 1 1 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
234		N-(2-ヒドロキシ -1-(チオフェン 3-イル)エチル)- 1-(5-メチル-2- ((テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾ ール-4-カルボキサ ミド	1H NMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.88 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 10.8 H z, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.5 3 - 1.43 (m, 2H).	6
235		N-(2-アミノ-1- (3-クロロフェニ ル)エチル)-1-(5 -メチル-2-((テ トラヒドロフラ ン-3-イル)アミ ノ)ピリミジン-4 -イル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.3 6 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.5 0 (s, 1H), 7.41 - 7. 33 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.34 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 1 H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.18 (s, 3 H), 1.90 - 1.82 (m, 1H).	4

10

20

30

40



【表 1 - 1 1 1】

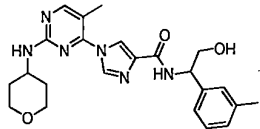
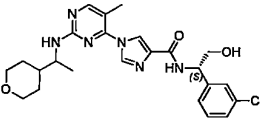
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
236		N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.49 (br s, 2H)	4
237		N-(2-ヒドロキシ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H)	3

10

20

30

【表 1 - 1 1 2】

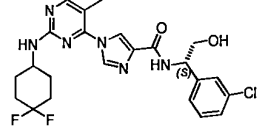
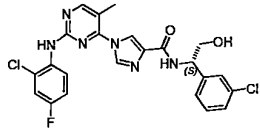
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
238		N-(2-ヒドロキシ -1-(m-トリル)エ チル)-1-(5-メチ ル-2-((テトラヒ ドロ-2H-ピラン -4-イル)アミノ) ピリミジン-4-イ ル)-1H-イミダ ゾール-4-カルボ キサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.93 - 4.96 (m, 2H), 3.83 (d, J = 10.8 Hz, 3 H), 3.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35 (t, 2 H), 2.30 (s, 3H), 2. 16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).	3
239		1-[5-メチル-2- [1-(テトラヒド ロ-ピラン-4-イ ル)-エチルアミ ノ]-ピリミジン- 4-イル]-1H-ピ ロール-3-カルボ ン酸 [(S)-1-(3- クロロ-フェニ ル)-2-ヒドロキ シ-エチル]-アミ ド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.3 0 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.32 - 3.16 (m, 2 H), 2.16 (s, 3H), 1. 58 (t, J = 10.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6. 8 Hz, 3H)	17, 6

10

20

30

【表 1 - 1 1 3】

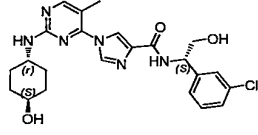
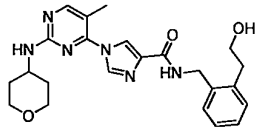
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
240		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 (br s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.89 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.55 (m, 2H)	4, 6
241		(S)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.14 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (s, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 5.03 - 4.97 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)	6

10

20

30

【表 1 - 1 1 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
242		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(((1R,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.99 (m, 2H), 4.479 - 4.471 (m, 1H), 3.72 - 3.71 (m, 2H), 3.70 (br, 1H), 3.37 - 3.36 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.27 - 1.19 (m, 4H).	3, 6
243		N-(2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.46 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 1 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
245		N-((1s, 3s)-1-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシシクロプロピル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ) δ 8.87 (s, 1 H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.32 (t, J = 8Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6Hz, 1H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.35 (t, J = 11.2 Hz, 2 H), 2.92 (b, 2H), 2.38 (b, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).	6
246		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-((1,1-ジオキシド)テトラヒドロチオフェン-3-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.40 - 8.39 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 5.00 (q, J <sub>1</sub> = 5.6 Hz, J <sub>2</sub> = 7.6 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1 H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.98 - 2.95 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 4H),	4, 6

10

20

30

【表 1 - 1 1 6】

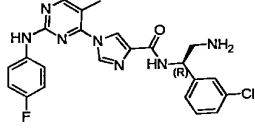
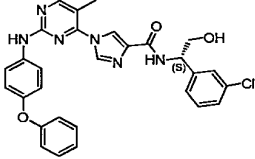
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
247		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 - 8.37 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (bs, 2H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 5.0 (q, J <sub>1</sub> = 6.0 Hz, J <sub>2</sub> = 7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 3.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.07 - 2.03 (m, 2H).	6
248		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4

10

20

30

【表 1 - 1 1 7】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
249		(R)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(2-((4-フルオ ロフェニル)アミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-1H-イミダ ゾール-4-カルボ キサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.79 (s, 1H), 8.55 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.2 6 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.9 5 - 4.90 (m, 1H), 3. 00 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.26 (s, 3H)	4
250		N-(1-(3-クロロ フェニル)-2-ヒ ドロキシエチル) -1-(5-メチル-2- ((4-フェノキシ フェニル)アミ ノ)ピリミジン-4 -イル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 7.07 - 7.045 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 4H), 5.0 3 - 4.98 (m, 2H), 3. 73 - 3.70 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)	6

10

20

30

【表 1 - 1 1 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
251		N-((S)-1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34 - 8.32 (m, 1H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.269 - 7.260 (m, 1H), 6.984 (br, 1H), 5.052 - 5.00 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.18 - 1.15 (m, 1H), 1.07 - 1.05 (m, 1H).	6
252		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (異性体 #2)	1HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.43-8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38-3.27 (m, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.02 (m, 3H).	3

10

20

30

40



【表 1 - 1 1 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
253		N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシプロピル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (異性体 #1)	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 4H), 4.98 - 4.97 (m, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.06 - 4.0 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 3H).	3
254		N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.9 (s, 1H), 3.3 - 2.80 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
255		N-((S)-2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.52 - 3.27 (m, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.86 (br s, 2H)	20
256		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-(4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DM SO-d <sub>6</sub> ) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.97 (s, 5H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 1】

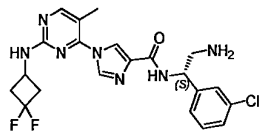
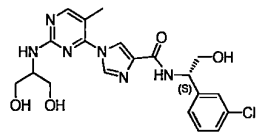
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
257		N-(1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 5.24 - 5.17 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 5H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H).	3
258		N-(1-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 (t, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.49 - 1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
259		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(2-((3,3-ジフ ルオロシクロブ チル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7. 86 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7. 35 - 7.25 (m, 3H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.17 (d, J = 6.0 H z, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 4H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.20 (s, 3 H), 1.54 (br s, 2H).	20
260		(S)-N-(1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-1-(2-((1,3- ジヒドロキシプ ロパン-2-イル) アミノ)-5-メチ ルピリミジン-4- イル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 15.6 Hz, 2 H), 8.10 (s, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 3H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (br, 1 H), 3.71 (s, 2H), 3. 49 - 3.47 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).	6

10

20

30

【表 1 - 1 2 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
261		N-(2-ヒドロキシ -1-(5-メチルチ オフェン-2-イ ル)エチル)-1-(5 -メチル-2-((テ トラヒドロ-2H- ピラン-4-イル) アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1H), 8. 14 - 8.10 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.19 - 5.07 (m, 2 H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3 H), 2.16 (m, 3H), 1. 81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H)	3
262		N-(3-クロロ-2- (ヒドロキシメチ ル)ベンジル)-1- (2-((4-フルオロ フェニル)アミ ノ)-5-メチルピ リミジン-4-イ ル)-1H-イミダ ゾール-4-カルボ キサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.64 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1 H), 8.16 (s, 1H), 7. 70 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz 2H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4. 61 (d, J = 6 Hz, 2 H), 2.25 (s, 3H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 4】

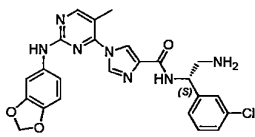
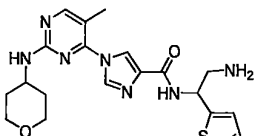
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
264		N-((S)-2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(5-メチル-2- ((R)-テトラヒ ドロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾ ール-4-カルボキサ ミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.09 (s, 1H), 7. 58 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7. 35 - 7.25 (m, 3H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.5 4 - 3.51 (m, 1H), 2. 97 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.5 4 (br s, 2H).	20
265		N-((S)-1-(3-ク ロロフェニル)-2 -ヒドロキシエチ ル)-1-(5-メチル -2-((R)-テトラ ヒドロフラン-3- イル)アミノ)ピ リミジン-4-イ ル)-1H-イミダ ゾール-4-カルボ キサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7. 60 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1H), 7. 31 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 2H), 4.41 (s, 1 H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 3H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 1H), 1.8 9 (s, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 5】

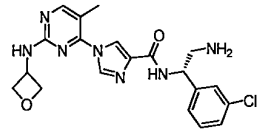
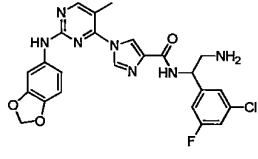
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
266		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾール-5-イル)エチル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)	20
267		N-(2-アミノ-1-(チオフェン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 - 7.33 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 5.18 - 5.16 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 2H), 1.54 - 1.46 (m, 4H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
268		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (b, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 4.92 - 4.87 (m, 2H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (bs, 2H).	20
269		N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.64 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).	9

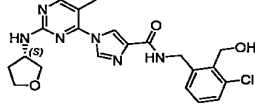
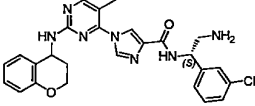
10

20

30



【表 1 - 1 2 7】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
270		(S)-N-(3-クロロ -2-(ヒドロキシ メチル)ベンジ ル)-1-(5-メチル -2-(テトラヒド ロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾ ール-4-カルボキサ ミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1 H), 8.11 (s, 1H), 7. 59 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.22 (m, 3H), 5.23 (t, <i>J</i> = 4. 8 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.6 1 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2 H), 4.34 (s, 1H), 3. 87 - 3.77 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1 H), 2.19 (s, 3H), 2. 18 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).	3
271		N-((S)-2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル) -1-(2-(クロマン -4-イルアミノ)- 5-メチルピリミ ジン-4-イル)-1 H-イミダゾール -4-カルボキサミ ド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7. 80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7. 34 - 7.25 (m, 3H), 7.17 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 1 H), 6.80 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (br s, 2H), 2. 98 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 1.88 (br s, 2H).	4

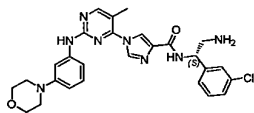
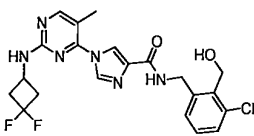
10

20

30

40

【表 1 - 1 2 8】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
272		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ ェニル)エチル) -1-(5-メチル-2- ((3-モルホリノ フェニル)アミ ノ)ピリミジン-4 -イル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 9.73 (s, 1 H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 4H), 7.03 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 4.92 - 4.91 (m, 1H), 3.70 (s, 4H), 2.96 - 2.88 (m, 6H), 2.27 (s, 3 H), (溶媒と一緒にな ったNH <sub>2</sub> ピーク)	4
273		N-(3-クロロ-2- (ヒドロキシメチ ル)ベンジル)-1- (2-((3,3-ジフル オロシクロプロチ ル)アミノ)-5-メ チルピリミジン- 4-イル)-1H-イ ミダゾール-4-カ ルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.63 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7. 85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 2.95 - 2.19 (m, 2 H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 2 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
274		N-(2-アミノ-1-(5-クロロチオフェン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.026 - 2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	4
275		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).	20

10

20

30

【表 1 - 130】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
276		(R)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.0 (bs, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.81 - 1.78 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).	4
277		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 - 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 4H), 6.21 - 6.22 (s, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	6
278		N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 4.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 5H), 2.20 (s, 3H).	4

10

20

30

40

【表 1 - 1 3 1】

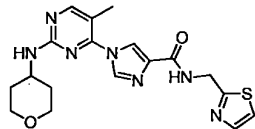
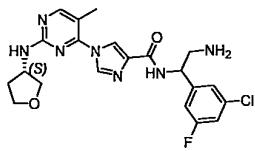
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
279		1-(5-メチル-2- ((テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- N-((6-メチルピ リジン-2-イル) メチル)-1H-イ ミダゾール-4-カ ルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1 H), 8.11 (s, 1H), 7. 61 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 6. 8 Hz, 1H), 7.10 - 7. 07 (m, 2H), 4.49 - 4.48 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 2H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 2.44 (s, 3 H), 2.18 (s, 3H), 1. 82 - 1.79 (m, 2H), 1. 53 - 1.43 (m, 2H).	3
280		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(5-メチル-2- ((1-メチル-1H- ピラゾール-5-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-4-カルボキサ ミド	1HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 9.58 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1 H), 8.28 (s, 1H), 8. 02 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 4H), 6.21 (s, 1 H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (bs, 2 H).	20

10

20

30

【表 1 - 1 3 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
281		1-(5-メチル-2- ((テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- N-(チアゾール-2 -イルメチル)-1 H-イミダゾール -4-カルボキサミ ド	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, DMSO -d <sub>6</sub> ): δ 8.96 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1 H), 8.15 (s, 1H), 7. 70 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.4 H z, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H);	3
282		N-(2-アミノ-1- (3-クロロ-5-フ ルオロフェニル) エチル)-1-(5-メ チル-2-((S)-テ トラヒドロフラ ン-3-イル)アミ ノ)ピリミジン-4 -イル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.10 (s, 1H), 7. 60 - 7.58 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.6 H z, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.86 - 3.7 7 (m, 2H), 3.71 - 3. 66 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.14 - 2.0 4 (m, 1H), 1.88 - 1. 85 (m, 1H).	4

10

20

30

【表 1 - 1 3 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
283		N-(2-(アミノメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.82 (m, 4H), 3.36 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H).	3
284		N-((3-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イル)メチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.56 (m, 2H), 4.51 - 4.49 (m, 2H), 3.88 (br s, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 3 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
285		N-(2-(アミノメチル)-3-クロロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.88 - 3.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 11.2 Hz, 2H).	4
286		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 5H), 5.02 - 5.0 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.58 - 1.55 (m, 2H).	20

10

20

30



【表 1 - 1 3 5】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
287		N-(2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 5.21 - 5.18 (m, 1H), 4.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H); 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).	3
288		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz1H), 7.24 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz1H), 4.16 (s, 1H), 2.93 (m, 5H), 2.2 (s, 3H), 1.96 (s, 2H).	4
289		(R)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 4.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.95-2.9 (m, 5H), 2.2 (s, 3H).	4

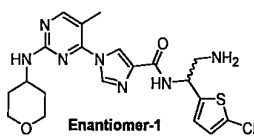
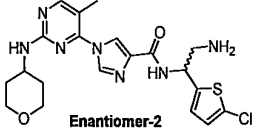
10

20

30

40

【表 1 - 1 3 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
290	 <p>Enantiomer-1</p>	N-(2-アミノ-1-(5-クロロチオフェン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (鏡像異性体 #1)	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.58 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	4
291	 <p>Enantiomer-2</p>	N-(2-アミノ-1-(5-クロロチオフェン-2-イル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (鏡像異性体 #2)	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H).	4

10

20

30

【表 1 - 137】

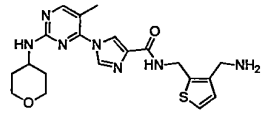
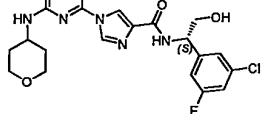
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
292		N-((S)-2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(2-(シクロヘ キサ-3-エン-1- イルアミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.53 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 5.62 (bs, 2H), 4.91 - 4.89 (m, 1H), 3.9 (bs, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.87 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (bs, 2H), 1.89-1.87 (m, 5H).	20
293		N-(2-(2-ヒドロ キシプロパン-2- イル)ベンジル)- 1-(5-メチル-2- (テトラヒドロ- 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-4-カルボキサ ミド	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.37 (s, 1H), 8.34 (d, $J$ = 10.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (t, $J$ = 3.6 Hz, 2H), 4.76 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.91 (bs, 1H), 3.8 (d, 1.2 Hz, 2H), 3.37 (d, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, $J$ = 12 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.47 (d, $J$ = 12.0 Hz, 2H)	3

10

20

30

【表 1 - 1 3 8】

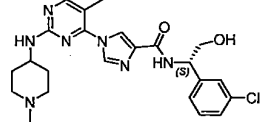
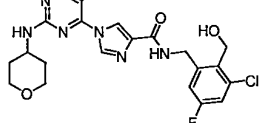
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
294		N-((3-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)メチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H).	4
295		(S)-N-(1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 3H), 3.71 (t, J = 8.0, 2H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 139】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
296		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1-(5-メチル-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.45 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 5.03 (m, 2H), 3.71 (t, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.73 (d, $J$ = 10.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.14 (m, 5H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (d, $J$ = 11.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	6
297		N-(3-クロロ-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.73 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.22 (t, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 4.71 (d, $J$ = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (d, $J$ = 6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (d, $J$ = 10.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.82 (t, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 0】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
298		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド 塩酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMS $\text{O-d}_6$ ): $\delta$ 8.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 4H), 5.32 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H).	20
299		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド p-トルエンスルホン酸塩	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMS $\text{O-d}_6$ ): $\delta$ 8.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.09 - 7.07 (br s, 3H), 5.24 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	20

10

20

30

【表 1 - 1 4 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
300		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(5-メチル-2- ((テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾ ール-4-カルボキサ ミド ベンゼンス ルホン酸塩	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7. 91 (br s, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.28 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3 H), 3.41 - 3.32 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2 H), 1.52 - 1.54 (m, 2H).	20
301		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ エニル)エチル)- 1-(2-((3,3-ジフ ルオロシクロブ チル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド 塩酸塩	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1 H), 8.18 (s, 1H), 7. 88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1 H), 7.62 (br s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 5.29 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.61 (t, 2 H), 2.19 (s, 3H)	20

10

20

30

【表 1 - 1 4 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
302		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロ-5- フルオロフェニ ル)エチル)-1-(5 -メチル-2-((テ トラヒドロ-2H- ピラン-4-イル) アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド ベンゼンスルホ ン酸塩	1HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1 H), 8.13 (s, 1H), 7. 83 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 5.32 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 3.41 - 3.27 (m, 3H), 3.18 - 3.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	20
303		(S)-N-(2-アミノ -1-(3-クロロフ ェニル)エチル)- 1-(2-((3,3-ジフ ルオロシクロブ チル)アミノ)-5- メチルピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド p-トルエンスル ホン酸塩	1HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1 H), 8.14 (s, 1H), 7. 87 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.75 (br s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 7.0 8 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1 H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (t, 2H), 2.26 (s, 3 H), 2.19 (s, 3H).	20

10

20

30



【表 1 - 1 4 3】

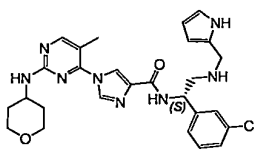
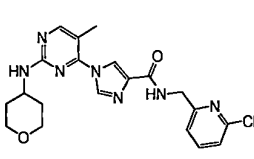
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
304		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロピル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドベンゼンスルホン酸塩	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 7.57 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 5.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 2.63 (d, J = 12 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H)	20
305		(S)-N-(2-アミノ-1-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (br s, 3H), 7.37 (br s, 3H), 7.28 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H)	20

10

20

30

【表 1 - 1 4 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
306		(S)-N-(2-(((1H-ピロール-2-イル)メチル)アミノ)-1-(3-クロロフェニル)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.50 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.82 - 2.79 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.47 (m, 2H).	20
307		N-((6-クロロピリジン-2-イル)メチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.75 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (b, 1H), 3.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 5】

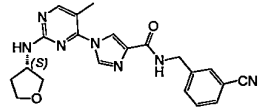
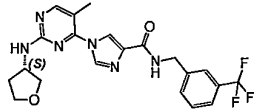
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
308		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 4H), 5.01 (bs, 1H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.36 (t, J = 1.6 Hz, 2H) 3.27 (s, 2H), 2.98 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (bs, 25.6 Hz, 2H), 1.74 (t, J = 18.8 Hz, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.27 (bs, 3H).	20
309		N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.92-3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.56-1.43 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
310		(S)-N-(3-シア ノベンジル)-1- (5-メチル-2- (テトラヒドロ フラン-3-イル) アミノ)ピリミジ ン-4-イル)-1H- イミダゾール-4- カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.82 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H), 7.54 - 7. 50 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4. 35 (bs, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.70 (d, J = 8.0 H z, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 2.19 (s, 3 H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H).	3
311		(S)-1-(5-メチル -2-((テトラヒド ロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- N-(3-(トリフル オロメチル)ベン ジル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMS O-d <sub>6</sub> ): δ 8.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.7 0 - 3.68 (m, 1H), 3. 55 - 3.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.12 (m, 1H), 1.86 (bs, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 7】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
312		N-(2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.34 - 8.28 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 5H), 5.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H),	3
313		(S)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.80 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H),	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 8】

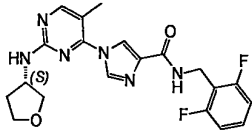
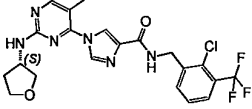
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
314		(S)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 3H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).	3
315		(S)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.73 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.35 (b s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.89 - 1.6 (m, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 4 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
316		(S)-N-(2,6-ジフルオロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.38 (bs, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.55 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.38 (bs, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.57 (bs, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.13 (m, 1H), 1.90 (bs, 1H).	3
317		(S)-N-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.82 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.36 (bs, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 1H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.87 (m, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 150】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
318		(S)-N-(3-クロロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 4.42 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H).	3
319		(S)-N-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.82 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (bs, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.61 - 3.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.93-1.92 (m, 1H).	3

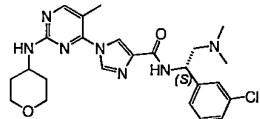
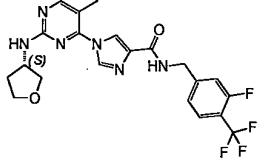
10

20

30



【表 1 - 1 5 1】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
320		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.41-8.39 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (q, J = 6 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.85 (d, J = 16 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 12 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.18 (s, 10 H), 1.80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	20
321		(S)-N-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (bs, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.50 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (q, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.86 (t, 1H), 1.22 (s, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 5 2】

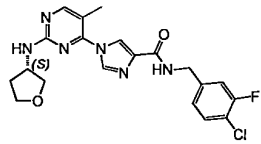
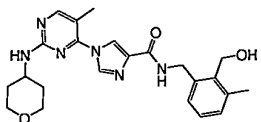
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
322		(S)-N-(2-クロロ -6-(トリフルオ ロメチル)ベンジ ル)-1-(5-メチル -2-((テトラヒド ロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾ ール-4-カルボキサ ミド	1H NMR (400 MHz, DMS 0-d <sub>6</sub> ): δ 8.35 (s, 1 H), 8.22 (s, 1H), 8. 16 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.77-7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7. 60 - 7.56 (m, 2H), 4.70 (d, J = 4 Hz, 2 H), 4.36 (s, 1H), 3. 87 - 3.78 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1 H), 2.15 (s, 3H), 2. 13 - 2.08 (m, 1H), 1. 88 - 1.85 (m, 1H).	3
323		(S)-1-(5-メチル -2-((テトラヒド ロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- N-(3-メチルベン ジル)-1H-イミ ダゾール-4-カル ボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMS 0-d <sub>6</sub> ): δ 8.59 (s, 1 H), 8.36 (s, 1H), 8. 27 (s, 1H), 8.11 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8 H z, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 8 Hz, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.69 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.26 (s, 3 H), 2.20 (s, 3H), 2. 15 - 2.08 (m, 1H), 1. 89 - 1.76 (m, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 5 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
324		(S)-N-(4-クロロ -3-フルオロベン ジル)-1-(5-メチ ル-2-((テトラヒ ドロフラン-3-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-4-カルボキサ ミド	1H NMR (400 MHz, DMS 0-d <sub>6</sub> ): δ 8.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 7. 59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1 H), 3.88 - 3.78 (m, 2 H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H)	3
325		N-(2-(ヒドロキ シメチル)-3-メ チルベンジル)-1 -(5-メチル-2- ((テトラヒドロ 2H-ピラン-4-イ ル)アミノ)ピリ ミジン-4-イル)- 1H-イミダゾー ル-4-カルボキサ ミド	1H NMR (400 MHz, DMS 0-d <sub>6</sub> ) δ 8.47 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (s, 1 H), 8.23 (s, 1H), 8. 08 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7. 15 (d, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.0 5 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.85 (m, J = 14.8 Hz, 3H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3H), 2. 16 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.81 (d, J = 1 1.6 Hz, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.22 (s, 1H).	3

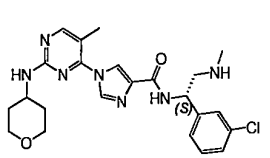
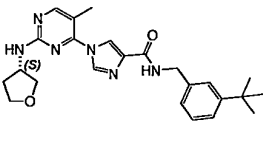
10

20

30

40

【表 1 - 1 5 4】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
326		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (q, 2H), 1.22 (s, 1H).	20
327		(S)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-(3-tert-ブチルベンジル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.607 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), δ 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), δ (m, 1H), δ (m, 1H), 2.197 (s, 3H), δ (q, 1H), δ (q, 1H), 1.25 (s, 9H).	3

10

20

30

【表 1 - 155】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
328		N-((2-クロロ-5-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.43 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	3
329		N-((3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)フェニル)-1-(2-((2-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.50 - 7.47 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 4H), 5.24 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.6 (d, J = 6, 2H), 2.25 (s, 3H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 5 6】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
330		N-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.70 (t, J = 6Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8Hz, 1H), 5.34 (t, J = 4Hz, 1H), 4.51 (d, J = 4Hz, 2H), 4.21 (d, J = 4Hz, 2H), 3.90 (bs, 1H), 3.84 (d, J = 12Hz, 2H), 3.39 - 3.03 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.84 - 1.79 (m, 2H), 1.52 - 1.04 (m, 2H).	3
331		(S)-N-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.31-7.29 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 4Hz, 1H), 7.136 (t, J = 15.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, J = 19.2 Hz, 2H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.30 (s, J = 1.4 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 1H).	3

10

20

30

40

【表 1 - 157】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
332		N-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(2-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.68-8.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (s, 1H).	3
333		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.42-3.27 (m, 4H), 3.07.2.99 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.66 (br s, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 2H).	20

10

20

30

【表 1 - 1 5 8】

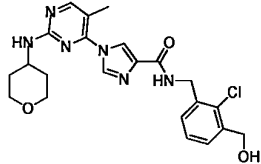
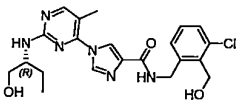
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
334		N-(3-クロロ-2-ヒドロキシエチルベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.64-8.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.21 (s, 1H).	3

10

20



【表 1 - 1 5 9】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
335		N-(2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 - 8.61 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.85-3.82 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 2H).	3
336		(R)-N-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(2-((1-ヒドロキシブタン-2-イル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 6.97 - 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61-4.54 (m, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	3

10

20

30

40

【表 1 - 160】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
337		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-(ネオペンチルアミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.52 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 4H), 5.05 (q, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 3H), 0.80 (s, 9H).	20
338		(S)-N-(2-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.64 - 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 4H), 4.35 (br s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (q, 1H), 3.55-3.27 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 161】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
339		1-[5-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 [(S)-1-(3-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル-アミノ)-エチル]-アミド	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 5.05 - 5.02 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.21 (br s, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.03 (d, J = 4.0, 2H).	20
340		2-クロロ-6-((1-(5-メチル-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)メチル)ベンジルアセテート	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.63 - 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.80 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.49 - 1.47 (m, 2H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 6 2】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
341		N-(2-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパン-2-イル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロピラン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.33 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.98 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.84 - 3.82 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.80 (s, 7H), 1.49 - 1.44 (m, 2H).	3
342		(S)-2-クロロ-6-((1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)メチル)ベンジルアセテート	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.55 - 4.54 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 1H).	3

10

20

30

【表 1 - 1 6 3】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
343		N-(4-クロロ-2-ヒドロキシメチルベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.84 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 1H).	3
344		(R)-N-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.63 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 5.24 - 5.22 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 1H).	3

10

20

30

40

【表 1 - 1 6 4】

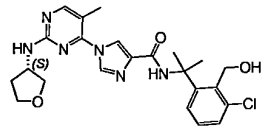
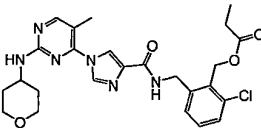
化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
345		((S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)エチル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 4H), 5.41 (s, 1H), 3.90 (br s, 9H), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.60 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.25 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.50 - 1.49 (m, 2H)	20
346		(S)-2-クロロ-6-((1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)メチル)ベンジルプロピオネート	1HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.36 (br s, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.00 - 0.99 (m, 3H)	3

10

20

30

【表 1 - 165】

化合物#	構造	名前	NMRデータ	スキーム#
347		(S)-N-(2-(3-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパン-2-イル)-1-(5-メチル-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.35 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.33 (br s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.7 - 3.67 (m, 1H), 3.53 - 3.52 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.9 - 1.85 (m, 1H), 1.80 (s, 6H).	3
348		2-クロロ-6-((1-(5-メチル-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド)メチル)ベンジルプロピオネート	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.85 - 3.82 (m, 3H), 3.36 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48 - 2.24 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	3

## 【実施例 34】

## 【0669】

## 生物学的アッセイ

## ERK1及びERK2 HTRF (生化学的)アッセイ

これらのアッセイは、均一時間分解蛍光 (HTRF) 法を用いた。化合物をアッセイ緩衝液 (50 mM トリス、pH = 7.5, 1 mM EGTA、2 mM DTT、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.1% ツイーン 20) 中で、0.0005 ~ 10 μM の範囲の濃度で半対数で連続希釈し、20 μL の基質 - ATP ミックス [1 μM ビオチン - LC - ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 誘導体化ペプチド (Anaspec) - 24 μM ATP (Sigma)] をアッセイプレートの各ウェルに加えた。次に、10 μL の酵素ミックス [アッセイ緩衝液中 25 nM ERK1 又は ERK2 (Jubilant Biosys)] を各ウェルに加えた。プレートを振盪しながら室温で 60 分間インキュベートした。HTRF ミックス [HTRF 緩衝液 (50 mM トリス - HCl、pH = 7.5, 100 mM NaCl、0.1% BSA

10

20

30

40

50

、0.05%ツイーン20、0.5mM EDTA)中の625nM LANCE(登録商標)ウルトラヨロピウム-抗ホスホMBP(Perkin Elmer)及び2nM Phycolink(登録商標)ストレプトアビジン-アロフィコシアニン(SA-APC)(Prozyme)]を調製し、この混合液75µLをHTRFプレートに加えた。室温で60分間インキュベートした後、10µLの反応混合液をHTRFアッセイプレートに移し、振盪しながら室温で45分間インキュベートした。プレートをPherastarを用いてHTRFモード(励起337nm、発光665及び620nm)で読んだ。次にIC<sub>50</sub>値(最大阻害濃度値の半分)を、GraphPad Prism(登録商標)5ソフトウェアでシグモイド用量応答曲線(可変勾配)を用いて決定した。本発明の化合物は、これらのアッセイで測定するとERK1及びERK2の阻害を引き起こした。代表的なデータを表2に示す。

10

## 【0670】

細胞増殖(Alamar Blue)アッセイ

HT-29(結腸直腸癌、B-RafV600E)、HCT116(結腸直腸癌、KRAS G13D)、A375(黒色腫、B-RafV600E)、及びSK-Mel2(黒色腫、NRAS Q61R)細胞(ATCC、USAから入手した)を、96ウェル組織培養プレートに接種(5000細胞/ウェル)し、37/5%CO<sub>2</sub>で16~24時間インキュベートした。次に細胞を、3倍連続希釈で典型的には0.0005~10µMの濃度で調製した化合物で処理した。次に、プレートを湿潤環境下で37/5%CO<sub>2</sub>で72時間インキュベートした。次にAlamar Blue(商標)試薬(最終濃度1x)を各ウェルに加え、37/5%CO<sub>2</sub>で1~3時間インキュベートした。プレートを、蛍光リーダーで540nm励起及び590nm発光波長で読んだ。続いてIC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prism(登録商標)5ソフトウェアを用いてシグモイド用量応答曲線(可変勾配)を用いて測定した。本発明の化合物は、これらのアッセイで測定すると、HT-29、HCT116、A375、及びSK-Mel2細胞増殖の阻害を引き起こした。HT-29及びHCT116細胞増殖アッセイの代表的なデータを表2に示す。

20

## 【0671】

ホスホ-RSK1(S380)ELISAアッセイ

HT-29細胞(結腸直腸癌、B-RafV600E; ATCC、USAから得た)を96ウェルプレートに接種(60,000細胞/ウェル)し、37/5%CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートし、次に所望の化合物希釈液物で2時間処理した。培地を除去し、細胞を氷冷1x PBSで1回すすぎ、次に1mM PMSFを含む0.070mLの氷冷1x細胞溶解緩衝液を各ウェルに加え、プレートを振盪機で4で2時間30分インキュベートした。次に、プレートを4で20分間遠心分離(x4000rpm)し、上清を新しいプレートに移した。細胞溶解物を試料希釈剤で1:1の比率で希釈した。次に、製造業者のプロトコール(PathScan(登録商標)ホスホ-RSK1(Ser380)サンドイッチELISAキット, Cell Signaling Technologies)に従って、ELISAを行った。STOP溶液を加えた後、30分以内にプレートを450nmで読んだ。次にIC<sub>50</sub>値を、GraphPad Prism(登録商標)5ソフトウェアでシグモイド用量応答曲線(可変勾配)を用いて測定した。本発明の化合物は、このアッセイで測定すると、RSK1(S380)(ERK1/2の下流の標的)のリン酸化を阻害した。代表的なデータを表2に示す。

30

40

## 【0672】

腫瘍異種移植モデルにおけるインビボ試験腫瘍細胞の移植と動物の無作為化

腫瘍異種移植の有効性試験のために、8~10週齢、体重23~25gのFoxn1nu/nu系の雌マウス(Charles River Laboratories, USAから得た)を使用した。まずヒト癌細胞系(例えば黒色腫A375、結腸直腸HT29、膵臓BxPC3、結腸直腸HCT116、及び肺A549)をインビトロで増殖させ、次に、100µLmp無血清培地中のこれらの細胞の約500万(5x10<sup>6</sup>)個を同量のマトリゲルと混合し、全混合物をマウスの右脇腹領域に皮下注射した。腫瘍は、注射の第1週後に定期的にバーニャリパーで測定した。腫瘍体積が120~150mm<sup>3</sup>に達したとき(注射後約3~4

50



週間)、動物を異なるグループに無作為化し、それらの腫瘍体積をすべての群においてほぼ同じにした。

【0673】

腫瘍増殖阻害のインビボ有効性の測定

経口投与用に、化合物を0.5%メチルセルロースと0.01%ツイーン80を含有する処方調製した。静脈内、皮下、又は腹腔内投与用に、化合物を6%のソルトール-エタノール(1:1)、6%DMSO、及び88%食塩水中で調製した。動物に、特定の処方調製された化合物を、経口、腹腔内、又は皮下経路を介して、必要な用量でQD(1日1回)又はBID(1日2回)のいずれかで投与した。腫瘍の大きさ及び体重を1週間に2回又は3回測定した。試験の最後に、承認されたプロトコールに従って動物を安楽死させた後、腫瘍を採取した。採取した腫瘍から、一部を瞬間凍結してPK研究のために提出し、他の一部をホモジナイズして、溶解物をウェスタンブロッティングを用いて標的阻害について試験した。腫瘍を採取する前に、PK試験のために眼球出血により血液(約200µL)を採取した。

10

【0674】

処置(T)群及び対照(C)群の腫瘍体積の変化(体積)を、特定の観察日の平均腫瘍体積から処置の第1日(開始日)の平均腫瘍体積を差し引くことによって計算した。これらの値を使用して、次の式を用いてパーセント増殖率(%T/C)を計算した:

$$\%T/C = (T/C) \times 100, \text{ここで } T > 0, \text{ 又は}$$

$\%T/C = (T/T_i) \times 100, \text{ここで } T < 0 \text{ であり、} T_i \text{ は実験開始時の平均腫瘍体積である。}$

20

パーセント腫瘍増殖阻害は $[100 - \%T/C]$ として計算した。パーセント体重変化率は、 $[(\text{特定の観察日の体重} - \text{開始日の体重}) / \text{開始日の体重}] \times 100$ として計算した。

【0675】

結果

本発明の化合物は、これらのインビボ腫瘍異種移植試験において活性であった。例えば、B-RAF V600E突然変異を有するヒト黒色腫異種移植モデル(A375)において、実施例201及び実施例211の化合物は、50mg/kg BIDで17日間経口投与した場合、約70~76%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。いずれの化合物についても、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。薬力学的アッセイにおいて、実施例201及び実施例211の化合物は、50mg/kgのPO投与後1時間で採取したA375腫瘍試料で測定した場合、ビヒクル対照と比較して、それぞれ約66%及び84%のホスホ-RSK(ERK1/2の下流の標的)の阻害を引き起こした。また、この同じモデル(A375)において、実施例255、実施例225a、及び実施例259の化合物は、50mg/kg BIDで19日間経口投与した場合、約70~90%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。いずれの化合物についても、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。

30

【0676】

B-RAF V600E突然変異を有するヒト結腸癌異種移植モデル(HT-29)において、実施例201の化合物は、50mg/kg BIDで20日間経口投与した場合、約50%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。この試験では、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。

40

【0677】

ヒト膵癌異種移植モデルBxPC3(野生型KRAS)において、実施例201の化合物は、50mg/kg BIDで25日間経口投与した場合、約63%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。この試験では、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。

【0678】

ヒト結腸癌異種移植モデル(HCT116; KRAS突然変異を有する)において、実施例259、実施例225a、及び実施例275の化合物は、50mg/kg BIDで

50

24日間経口投与した場合、約90～100%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。この試験では、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。

【0679】

ヒト肺癌異種移植モデル(A549; KRAS突然変異を有する)において、実施例304、実施例302、及び実施例300の化合物は、50mg/kg BIDで20日間経口投与した場合、約65～82%の腫瘍増殖阻害を引き起こした。この試験では、この用量で有意な体重減少は観察されなかった。

【表2-1】

生化学的、機械的、及び増殖細胞ベースのアッセイ結果

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
1	A	A	NA	NA	E
2	A	B	NA	E	E
3	B	B	NA	E	E
4	E	E	NA	E	E
5	C	NA	NA	NA	NA
6	A	A	E	E	E
7	B	B	NA	E	E
9	NA	E	NA	NA	NA
10	NA	E	NA	NA	NA
11	NA	E	NA	NA	NA
12	A	A	E	E	E
13	C	C	NA	NA	NA
14	C	C	NA	NA	E
15	B	NA	NA	NA	E
16	C	B	NA	NA	E
18	A	C	E	E	E
20	A	A	NA	NA	E
21	A	A	E	E	E
22	C	B	NA	E	E
23	A	A	E	D	E
24	A	A	E	E	E
25	A	NA	NA	NA	NA
26	A	NA	NA	NA	NA
27	NA	NA	NA	NA	NA
28	B	B	NA	NA	NA
29	A	A	C	C	D
30	A	A	NA	E	E
31	A	A	D	C	D
32	A	A	D	E	E
33	A	A	E	NA	E
34	A	A	E	NA	E

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
35	A	A	NA	NA	E
36	C	A	NA	NA	E
37	C	A	NA	E	D
38	A	A	E	E	E
39	B	A	NA	E	E
40	B	B	NA	E	E
41	C	A	NA	E	E
42	A	A	D	C	C
43	E	E	NA	NA	NA
44	B	A	NA	E	E
45	A	A	NA	E	E
46	A	A	NA	E	E
47	A	A	C	B	C
48	A	A	C	C	D
49	B	A	NA	E	E
50	NA	A	NA	E	E
51	C	B	NA	E	E
52	NA	C	NA	NA	NA
53	C	C	NA	NA	NA
54	B	A	NA	E	E
55	B	B	NA	E	E
56	NA	C	NA	NA	NA
57	A	A	NA	E	E
58	A	A	D	D	E
59	B	A	C	C	C
60	A	A	A	A	B
61	NA	D	NA	NA	NA
62	A	A	D	D	D
63	A	A	C	D	D
64	A	A	D	C	D
65	NA	A	A	B	B
66	A	A	B	C	D
67	A	A	D	E	E
68	A	A	A	B	B
69	A	A	D	D	D
70	A	A	C	E	D
71	A	A	C	D	E
72	A	A	A	D	E
73	A	A	E	D	D
74	A	A	D	D	E
75	A	A	D	D	E
76	A	A	C	D	E
77	A	A	B	D	E

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
78	A	A	NA	E	E
79	C	A	NA	E	E
80	A	A	E	E	E
81	A	A	NA	E	E
82	B	A	NA	E	E
83	C	A	NA	E	E
84	A	A	NA	E	E
85	C	C	NA	E	E
86	B	B	NA	E	E
87	A	A	B	C	D
88	A	A	NA	E	E
89	C	A	NA	E	E
90	C	A	NA	E	E
91	A	A	D	D	E
92	A	A	NA	D	E
93	A	A	A	A	A
94	A	A	D	NA	D
95	B	A	C	C	D
96	A	A	C	C	D
97	NA	C	NA	E	E
98	A	A	NA	NA	NA
99	C	C	NA	E	E
100	B	A	C	E	E
101	A	A	NA	D	E
103	C	A	NA	E	E
104	NA	C	NA	E	E
105	A	A	B	E	E
106	A	A	B	D	E
107	A	A	D	D	D
108	A	A	NA	E	E
109	A	A	C	E	E
110	B	A	E	E	E
111	B	A	NA	E	E
112	A	A	NA	NA	E
113	B	A	B	B	B
114	A	A	B	D	C
115	A	A	C	E	E
116	A	A	D	E	E
117	C	B	D	E	E
118	B	A	C	B	D
119	NA	C	NA	E	E
120	NA	C	NA	E	E
121	A	A	C	C	C

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
122	NA	E	NA	NA	NA
123	A	A	B	C	D
124	A	A	D	D	E
125	A	A	B	C	C
126	A	A	B	B	A
127	A	A	D	E	E
128	A	A	D	D	E
129	A	A	D	E	E
130	C	C	D	E	E
131	A	A	C	C	C
132	A	A	D	D	D
133	A	A	C	C	D
134	NA	D	NA	NA	NA
135	A	A	D	NA	NA
136	B	A	E	D	D
137	A	A	B	C	B
138	A	A	B	B	B
139	A	A	A	C	B
140	A	A	E	D	D
141	A	A	E	E	E
142	A	A	C	D	D
143	A	A	C	D	C
145	E	D	E	NA	NA
146	A	A	B	D	D
147	B	A	E	E	E
148	A	A	D	D	D
149	B	A	E	E	E
150	C	A	D	E	E
151	A	A	B	A	D
152	A	A	B	B	D
153	C	C	E	E	E
154	A	A	C	D	B
155	A	A	B	C	D
156	A	A	C	C	D
157	A	A	C	C	D
158	C	B	E	D	D
159	B	A	D	D	D
160	A	A	D	E	E
161	A	A	A	A	C
162	A	A	A	B	D
163	A	A	B	D	E
164	A	A	D	D	E
165	A	A	D	E	E

10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
166	A	A	C	D	E
167	A	A	D	D	E
168	A	B	D	E	E
169	B	B	D	C	D
170	A	A	E	D	E
171	A	A	E	D	E
172	A	A	B	D	C
173	A	A	B	B	B
174	A	A	E	E	E
175	A	A	B	A	C
176	A	A	D	D	E
177	A	A	B	A	B
178	C	C	C	E	D
179	A	A	D	D	D
180	A	A	C	D	E
181	A	A	D	E	E
182	A	A	D	D	C
183	B	A	D	E	E
184	A	A	D	D	C
185	A	A	C	C	C
186	A	A	D	D	C
187	A	A	C	C	D
188	C	C	E	E	E
189	C	D	NA	NA	NA
190	A	B	C	E	E
191	A	B	B	C	D
192	A	A	C	C	E
193	C	C	D	E	E
194	A	A	C	C	D
195	A	A	B	B	D
196	A	A	D	D	D
197	A	A	C	D	E
198	A	A	D	D	D
199	A	A	D	D	E
201	A	A	B	A	D
202	B	B	E	D	E
203	C	C	NA	E	E
204	B	B	D	D	E
205	A	A	B	B	C
206	A	A	D	D	E
207	A	A	D	C	E
208	A	A	NA	D	E
209	A	A	NA	E	E

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
211	A	A	A	A	B
212	A	A	D	D	E
213	A	A	C	B	C
214	A	A	E	E	E
215	B	A	D	C	E
216	A	A	D	C	D
217	C	C	NA	E	E
218	C	D	NA	E	E
219	A	A	C	B	D
220	A	A	C	B	D
221	A	A	NA	C	D
222	C	B	NA	E	E
223	A	A	NA	C	C
225	A	A	A	A	A
225a	A	A	A	A	A
225b	A	A	B	A	D
226	A	A	NA	C	E
227	A	A	NA	B	E
228	C	C	NA	NA	NA
229	A	A	NA	A	D
230	A	A	NA	D	E
231	A	A	NA	NA	NA
232	A	A	NA	NA	NA
233	A	A	A	NA	E
234	A	A	D	NA	NA
235	A	A	B	NA	B
236	A	A	A	A	A
237	A	A	C	NA	E
238	A	A	C	NA	D
239	A	A	D	NA	E
240	A	A	B	NA	C
241	A	A	C	NA	E
242	A	A	C	NA	D
243	A	A	D	NA	E
245	A	A	C	NA	D
246	A	A	E	NA	E
247	A	A	A	NA	E
248	A	A	B	NA	A
249	D	C	D	NA	D
250	D	C	D	NA	E
251	A	A	A	NA	C
252	A	A	B	NA	C
253	A	A	D	NA	E

10

20

30

40

【表 2 - 7】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
254	A	A	B	NA	A
255	A	A	A	A	A
256	A	A	A	NA	A
257	A	A	C	NA	E
258	A	A	C	NA	D
259	A	A	B	B	A
260	A	A	E	NA	E
261	A	A	D	NA	E
262	A	A	A	NA	D
264	A	A	A	NA	B
265	A	A	C	NA	B
266	A	A	A	NA	A
267	A	A	B	NA	B
268	A	A	A	NA	A
269	A	A	A	NA	A
270	A	A	B	A	A
271	A	A	A	NA	A
272	A	A	C	NA	B
273	A	A	B	NA	A
274	A	A	B	NA	A
275	A	A	A	A	A
276	A	A	B	C	D
277	A	A	D	C	C
278	A	A	A	NA	A
279	A	A	B	NA	D
280	A	A	A	A	A
281	A	A	B	D	E
282	A	A	A	A	A
283	A	A	D	D	E
284	A	A	D	C	D
285	A	A	A	A	B
286	A	A	A	A	A
287	A	A	D	A	C
288	A	A	B	A	A
289	C	B	D	NA	E
290	A	A	A	A	A
291	A	A	C	C	D
292	A	A	A	NA	A
293	A	A	D	NA	D
294	A	A	E	NA	NA
295	A	A	A	NA	NA
296	A	A	D	NA	NA
297	A	A	C	A	B

10

20

30

40



【表 2 - 8】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
298	A	A	NA	NA	NA
299	A	A	NA	NA	NA
300	A	A	NA	NA	NA
301	NA	NA	NA	NA	NA
302	A	A	NA	NA	NA
303	A	A	NA	NA	NA
304	A	A	NA	NA	NA
305	A	A	NA	NA	NA
306	A	A	B	A	A
307	A	A	D	D	NA
308	A	A	D	E	C
309	A	A	D	C	D
310	C	A	E	E	E
311	B	A	D	NA	E
312	A	A	D	NA	E
313	A	A	C	NA	E
314	A	A	C	NA	E
315	A	A	E	E	E
316	D	C	E	E	E
317	B	A	E	E	E
318	A	A	D	D	E
319	A	A	D	E	E
320	A	A	C	C	D
321	B	A	D	E	E
322	D	D	E	E	E
323	A	A	C	E	E
324	A	A	D	E	E
325	NA	NA	NA	NA	NA
326	A	A	A	A	A
327	A	A	B	D	E
328	A	A	C	C	E
329	A	A	A	A	C
330	A	A	C	D	E
331	A	A	A	D	D
332	A	A	A	D	C
333	A	A	A	A	A
334	A	A	A	A	A
335	A	A	B	C	E
336	A	A	A	A	B
337	A	A	B	B	D
338	A	A	D	E	D
339	A	A	A	A	A
340	A	A	A	A	A

10

20

30

40

【表 2 - 9】

化合物 #	生化学的アッセイ <sup>1</sup>		機械的細胞アッセイ <sup>2</sup>	細胞増殖アッセイ <sup>2</sup>	
	ERK1	ERK2	RSK1 Phos HT29	HT29	HCT116
341	A	A	C	D	D
342	A	A	B	A	A
343	A	A	B	C	C
344	A	A	NA	NA	NA
345	A	A	E	D	D
346	B	A	NA	NA	NA
347	C	B	NA	NA	NA
348	A	A	NA	NA	NA

10

<sup>1</sup> 生化学的アッセイ：IC<sub>50</sub>値；A：50 nM、B：>50～100 nM、C：>100～500 nM、D：>500 nM～2.5 μM、E：>2.5 μM、NA：データなし。

<sup>2</sup> 機械的細胞アッセイ及び細胞増殖アッセイ：IC<sub>50</sub>値；A：100 nM、B：>100～250 nM、C：>250～500 nM、D：>500 nM～2.5 μM、E：>2.5 μM、NA：データなし。

【0680】

20

－実施態様において、以下：

(S) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

30

(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

【0681】

1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 6 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

40

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル

50

) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

【 0 6 8 2 】

1 - ( 2 - ( クロマン - 6 - イルアミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロ - 3 - モルホリノフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオロフェニル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( 4 - モルホリノフェニル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

【 0 6 8 3 】

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( チオフェン - 2 - イル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

【 0 6 8 4 】

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 2 - ( ( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) アミノ ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 2 - ( ( ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) メチル ) アミノ ) - 1 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - ( メチルアミノ ) エチル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

【 0 6 8 5 】

10

20

30

40

50

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド; 及び

N - (3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体。

【0686】

一実施態様において、実質的に純粋な立体異性体である、前記実施態様のそれぞれにおいて定義された式(I)の化合物。

【0687】

一実施態様において、前記実施態様のそれぞれにおいて定義された式(I)の少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体、及び薬学的に許容される担体を含む組成物。

【0688】

一実施態様において、以下:

(S) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

【0689】

1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 6 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

【0690】

1 - (2 - (クロマン - 6 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((4 - フ

10

20

30

40

50

ルオロ - 3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H  
- ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 2 - ( ( 4 - フルオ  
ロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 -  
カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2  
- ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H  
- イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2  
- ( ( 4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3  
- カルボキサミド;

10

## 【 0 6 9 1 】

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - メ  
チル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル  
) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

( R ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 5 - メチル  
- 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) -  
1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 5 - メチル  
- 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) -  
1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

20

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ( 5 - フ  
ルオロ - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イ  
ル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( チオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 - ( 5 - メチル -  
2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1  
H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

## 【 0 6 9 2 】

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 2 - ( ( 3  
, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H -  
イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

30

( S ) - N - ( 2 - アミノ - 1 - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1  
- ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン  
- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

( S ) - N - ( 2 - ( ( ( 1 H - ピロール - 2 - イル) メチル) アミノ) - 1 - ( 3 -  
クロロフェニル) エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン -  
4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド  
;

( S ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - ( ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 - メチル  
- 2 - ( テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミ  
ダゾール - 4 - カルボキサミド;

40

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ( メチルアミノ) エチル) - 1 - ( 5  
- メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4  
- イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド;

## 【 0 6 9 3 】

( S ) - N - ( 1 - ( 3 - クロロフェニル) - 2 - ( ( 2 - ヒドロキシエチル) アミノ  
) エチル) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミ  
ノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド; 及び

N - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - ( 5 -  
メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イ

50

ル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、からなる群より選択される少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、若しくは立体異性体、及び薬学的に許容される担体を含有する組成物。

【0694】

一実施態様において、追加の治療薬をさらに含有する、上記のそれぞれの組成物。

【0695】

一実施態様において、ERK1/2を阻害することによって治療可能な症状を治療する方法であって、必要な個体に、症状の進行を少なくとも遅らせるように、前記実施態様のそれぞれで定義された少なくとも1つの式(I)の化合物の治療上有効量を含有する組成物を投与することを含む方法。

10

【0696】

あるさらなる実施態様において、前記症状は、前立腺、頭部、頸部、眼、口、咽喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、陰、睾丸、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、腸、膵臓、脳、中枢神経系、副腎、皮膚の癌、又は白血病又はリンパ腫である。

【0697】

一実施態様において、ERK1/2を阻害することによって治療可能な症状を治療する方法であって、必要な個体に、以下：

(S) - 1 - (2 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

20

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (2 - (ベンゾフラン - 5 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル)ベンジル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド；

(S) - N - (1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

30

【0698】

1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 6 - イル)アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

40

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

N - ((S) - 1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

【0699】

1 - (2 - (クロマン - 6 - イルアミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - N -

50

(2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;  
 N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ((4 - フル  
 オロ - 3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H  
 - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((4 - フル  
 オロフェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 -  
 カルボキサミド ;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2  
 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H  
 - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メチル - 2  
 - ((4 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロール - 3  
 - カルボキサミド ;

**【0700】**

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - メ  
 チル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル  
 ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(R) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル  
 - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) -  
 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル  
 - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) -  
 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) - 1 - (5 - フ  
 ルオロ - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イ  
 ル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

N - (2 - ヒドロキシ - 1 - (チオフエン - 2 - イル) エチル) - 1 - (5 - メチル -  
 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1  
 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

**【0701】**

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロフェニル) エチル) - 1 - (2 - ((3  
 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H -  
 イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 - アミノ - 1 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 1  
 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン  
 - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (2 - ((1 H - ピロール - 2 - イル) メチル) アミノ) - 1 - (3 -  
 クロロフェニル) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン -  
 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド  
 ;

(S) - N - (3 - クロロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンジル) - 1 - (5 - メチル  
 - 2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミ  
 ダゾール - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (メチルアミノ) エチル) - 1 - (5  
 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4  
 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

**【0702】**

(S) - N - (1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ  
 ) エチル) - 1 - (5 - メチル - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミ  
 ノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ; 及び

10

20

30

40

50

N - ( 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ベンジル ) - 1 - ( 5 - メチル - 2 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) アミノ ) ピリミジン - 4 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド、 かななる群より選択される少なくとも 1 つの化合物、 又はその薬学的に許容される塩、 プロドラッグ、 溶媒和物、 水和物、 若しくは立体異性体の治療上有効量を含む組成物を投与することを含む、 方法。

【 0 7 0 3 】

本発明を上述の特定の実施態様と関連して説明してきたが、 多くのその代替、 変更、 及び変形が当業者には明らかであろう。 かななる代替、 変更、 及び変形は全て、 本発明の趣旨及び範囲内に含まれるものとする。



## フロントページの続き

- |               |                           |     |                     |
|---------------|---------------------------|-----|---------------------|
| (51) Int. Cl. |                           | F I |                     |
|               | C 0 7 D 409/14 (2006.01)  |     | C 0 7 D 409/14      |
|               | C 0 7 D 413/14 (2006.01)  |     | C 0 7 D 413/14      |
|               | C 0 7 D 417/14 (2006.01)  |     | C 0 7 D 417/14      |
|               | A 6 1 K 31/506 (2006.01)  |     | A 6 1 K 31/506      |
|               | A 6 1 K 31/4439 (2006.01) |     | A 6 1 K 31/4439     |
|               | A 6 1 K 31/496 (2006.01)  |     | A 6 1 K 31/496      |
|               | A 6 1 K 31/5377 (2006.01) |     | A 6 1 K 31/5377     |
|               | A 6 1 P 35/00 (2006.01)   |     | A 6 1 P 35/00       |
|               | A 6 1 P 43/00 (2006.01)   |     | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |
- (74)代理人 100114018  
弁理士 南山 知広
- (74)代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一
- (74)代理人 100173107  
弁理士 胡田 尚則
- (72)発明者 アラナバカム エム・ベンケイツァーン  
アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 3 7 4, レゴ パーク, シックスティサード ロード 9 7  
- 0 7, # 9 ケー
- (72)発明者 スコット ケー・トンプソン  
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 4 6 0, フェニックスビル, ギルフォード サークル 7  
5
- (72)発明者 ロジャー エー・スミス  
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 4 2 5, チェスター スプリングス, ベイベリー ドライ  
ブ 2 0 6
- (72)発明者 サンジーバ ピー・レッディ  
アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 9 4 2 5, チェスター スプリングス, ファーנקロフト  
レーン 2 1 3 7
- (72)発明者 プルショタム エム・デワング  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 2 2, ヨシュワンスプール, オフ タムカー ロード, エイチ  
エムティー メイン ロード プラチナム シティ ナンバー 2, イー - ブロック, フラット  
ナンバー イー - 3 / 0 3
- (72)発明者 グルリンガバ ハルール  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 3 2, カナーカナガーラ, サーティーンズ エー クロス, ス  
リ バサバニバサ, # 4
- (72)発明者 チャンドリカ ムラーカラ  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 6 2, カルナータカ, カナーカブラ メイン ロード, マラサ  
ンドラ, パーバ ハイランズ, 1 8 0 5 # ケー
- (72)発明者 ラガバ レッディ ケティリ  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 6 1, カルナータカ, サブラマンヤブラ ポスト, カリシュマ  
ヒルズ, シリ ミラヤ, エイチ, ナンバー 2 2 7
- (72)発明者 ラメシュ マランギ  
インド国, バンガロール 5 6 0 0 6 4, カルナータカ, イェラハンカホプリ, ジャッカー プラ  
ンテーションズ, パーム コート, フラット ナンバー 2 0 7
- (72)発明者 モド ザイヌディン  
インド国, ウットアルプラデーシュ 2 0 8 0 0 1, カーンプル, ベコンガンジ, ペシュバック 9  
5 / 3 4

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表2013-510876(JP,A)  
特表2008-525461(JP,A)  
特表2004-520402(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D201/00 - 521/00  
A61K 31/33 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
CAplus/REGISTRY(STN)