

明 細 書

発明の名称：含窒素複素環化合物またはその塩

技術分野

[0001] 本発明は、Fms様チロシンキナーゼ3阻害剤として有用である含窒素複素環化合物またはその塩に関する。

背景技術

[0002] Fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3) は、受容体型チロシンキナーゼのクラスIIIに属するタンパク質であり、N末細胞外ドメインに5つのimmunoglobulin-like motif、C末に2つのkinase domainを有する。FLT3は、正常なCD34陽性ヒト骨髓前駆細胞および樹状祖細胞上に発現が認められ、これらの細胞の増殖・分化などに重要な役割を果たす（非特許文献1）。また、FLT3のリガンド (FL) は、骨髓間質細胞およびT細胞に発現し、多数の造血系統の細胞発生に影響を与えると共に、他の成長因子との相互作用により幹細胞、前駆細胞、樹状細胞およびナチュラルキラー細胞の増殖を刺激するサイトカインの一つである。

FLT3は、FLが結合すると二量体化し、自己リン酸化により活性化される。その結果、PI3およびRASシグナル伝達経路のAKTおよびERKのリン酸化が惹起される。FLT3は、造血細胞の増殖・分化に重要な役割を果たす。

正常な骨髓では、FLT3の発現は早期前駆細胞に制限されるが、血液癌では、FLT3が高濃度で発現するか或いはFLT3が変異を起こすことにより、上記シグナル伝達経路の活性化を介して癌の増殖悪性化に寄与する。血液癌としては、たとえば、急性リンパ球性白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、急性前骨髓球性白血病 (APL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性好中球性白血病 (CNL)、急性未分化白血病 (AUL)、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、前

リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）が含まれる。

血液癌のうちAMLについては、いくつかの既存療法により、ある程度の奏功がみられるものの再発・抵抗性を有することが多く、5年生存率が24%程度（米国）と未だ難治性の癌である（非特許文献2）。その再発・抵抗性の原因の一つに、AML細胞の遺伝子変異があり、中でもFLT3の遺伝子変異は最も頻繁に確認されている。FLT3遺伝子変異には、膜近傍に見られるInternal Tandem Duplication（ITD）変異（非特許文献3）およびチロシンキナーゼ部位の活性化変異（非特許文献4）があり、リガンド非存在下でもFLT3が恒常的に活性化され、癌細胞の増殖を亢進させることが知られている。

特に、ITD変異はAML患者の約30%に見られ、同変異を有する患者では、その生命予後が不良であることが報告されている（非特許文献5）。

FLT3の活性化および遺伝子変異による活性化の双方の抑制は、AMLの治療および予後の改善に重要と考えられ、FLT3阻害剤の開発が行われている。

たとえば、AC220（Ambit社）は、III型チロシンキナーゼ（FLT3、c-KIT、FMS、PDGFR）を選択的に阻害する化合物であり、AMLを対象にした開発が行われている（特許文献1）。

一方、生体たんぱく質に共有結合することにより、持続性に優れる薬剤の開発が行われている。たとえば、分子内にアクリル基を有するEGFR阻害剤としてアフアチニブ（BIBW2992）が、報告されている（特許文献2）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：WO2007-109120A2

特許文献2：特表2009-515851

非特許文献

[0004] 非特許文献1 : Brown Pら、European Journal of Cancer、第40巻、707-721頁、2004年

非特許文献2 : American Cancer Society、Cancer Facts and Figures、9-24頁、2012年

非特許文献3 : Yokota Sら、Leukemia、第11巻、1605-1609頁、1997年

非特許文献4 : Choudhary Cら、Blood、第106巻、265-273頁、2005年

非特許文献5 : Kiyoi Hら、Oncogene、第21巻、2555-2563頁、2002年

発明の概要

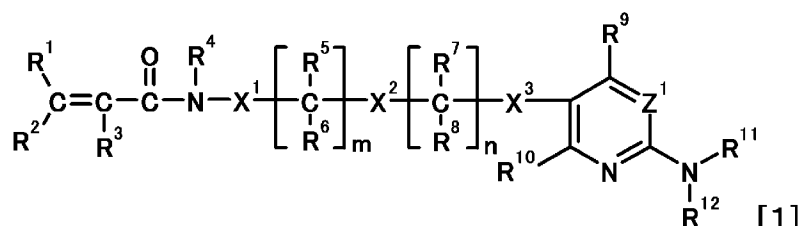
発明が解決しようとする課題

[0005] AML 治療薬として有用なFLT3 阻害剤が、強く望まれている。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記問題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、一般式 [1]

[化1]

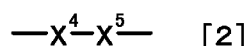


(式中、 R^1 は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し、 R^3 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し、または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、結合手を形成してもよく、 R^4 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル

基またはイミノ保護基を示し、 m 個の R^5 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 m 個の R^6 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、同一の炭素原子に結合する R^5 および R^6 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{13})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{13} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。）、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $O-C_{1-3}$ アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $N(R^{13})-C_{1-3}$ アルキレン基（式中、 R^{13} は、前記と同様な意味を有する。）を形成してもよく、 n 個の R^7 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 n 個の R^8 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、同一の炭素原子に結合する R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{14})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{14} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。）、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $O-C_{1-3}$ アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $N(R^{14})-C_{1-3}$ アルキレン基（式中、 R^{14} は、前記と同様な意味を有する。）を形成してもよく、 R^9 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一

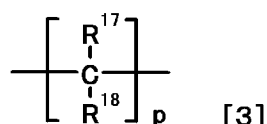
緒になって、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。)を示し、
 R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基を示し、 R^{11} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{12} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいカルバモイル基を示し、 X^1 は、一般式〔2〕

〔化2〕



(式中、 X^4 は、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基、置換されてもよい2価の複素環式基、一般式〔3〕

〔化3〕



(式中、 p 個の R^{17} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、 p 個から選ばれる一つの R^{17} は、 R^4 と一緒に、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーO基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN(R^{19})基(式中、 R^{19} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーO- C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN(R^{19})- C_{1-3} アルキレン基(式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。))を形成してもよく、 p 個の R^{18}

⁸は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、または、同一の炭素原子に結合するR¹⁷およびR¹⁸は、一緒になって、置換されてもよいC₂₋₆アルキレン基、置換されてもよいO-C₁₋₆アルキレン基、置換されてもよいN(R²⁰)-C₁₋₆アルキレン基（式中、R²⁰は、水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基またはイミノ保護基を示す。）、置換されてもよいC₁₋₃アルキレン-O-C₁₋₃アルキレン基、置換されてもよいC₁₋₃アルキレン-N(R²⁰)-C₁₋₃アルキレン基（式中、R²⁰は、前記と同様な意味を有する。）を形成してもよく、pは、1～6の整数を示す。）で表される基または結合手を示し、X⁵は、酸素原子、N(R²¹)（式中、R²¹は、水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されてもよいC₂₋₆アルキニル基またはイミノ保護基を示し、または、R²¹は、R⁴と一緒に、置換されてもよいC₁₋₆アルキレン基を形成してもよい。））、C(=O)、C(=O)-N(R²¹)（式中、R²¹は、前記と同様の意味を有する。）または結合手を示す。）で表される基を示し、X²は、置換されてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基または置換されてもよい2価の複素環式基を示し、X³は、置換されてもよいC₁₋₆アルキレン基、置換されてもよいC₂₋₆アルケニレン基、置換されてもよいC₂₋₆アルキニレン基、置換されてもよいO-C₁₋₆アルキレン基、置換されてもよいS(O)_q-C₁₋₆アルキレン基（式中、qは、0、1または2を示す。）、置換されてもよいN(R²²)-C₁₋₆アルキレン基（式中、R²²は、水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されてもよいC₂₋₆アルキニル基またはイミノ保護基を示す。）、N(R²²)-C(=O)（式中、R²²は、前記と同様の意味を有する。）または結合手を示し、Z¹は、窒素原子またはC(R²³)（式中、R²³は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基を示す。

）を示し、 m は、0～6の整数を示し、 n は、0～6の整数を示す。）で表される化合物またはその塩が、FLT3阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0007] 本発明は、下記を提供する。

- (1) 上で定義した一般式〔1〕で表される化合物またはその塩。
- (2) Z^1 が窒素原子である(1)に記載の化合物またはその塩。
- (3) X^3 が置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ (式中、 R^{22} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示す。)である(1)または(2)に記載の化合物またはその塩。
- (4) X^3 がエチニレン基である(1)または(2)に記載の化合物またはその塩。
- (5) R^1 が水素原子、 R^2 が置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である(1)～(4)のいずれかーに記載の化合物またはその塩。
- (6) R^1 が水素原子、 R^2 がジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基である(1)～(4)のいずれかーに記載の化合物またはその塩。
- (7) R^9 が $N(R^{15})(R^{16})$ (式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。)である(1)～(6)のいずれかーに記載の化合物またはその塩。
- (8) R^{15} が水素原子、 R^{16} が置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である(

7) に記載の化合物またはその塩。

(9) R^{11} が水素原子、 R^{12} が置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基である (1) ~ (8) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(10) R^{11} が水素原子、 R^{12} が置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピラゾリル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいオキサゾリル基、置換されてもよいチアゾリル基、置換されてもよいイソチアゾリル基、置換されてもよいインダゾリル基、置換されてもよいピラゾロピリジニル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基、置換されてもよいシンノリニル基、置換されてもよいフタラジニル基、置換されてもよいキノキサリニル基、置換されてもよいベンゾフラニル基または置換されてもよいベンゾチアゾリル基である (1) ~ (8) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

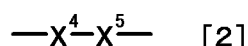
(11) R^4 が水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(12) R^4 が水素原子またはメチル基である (1) ~ (10) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(13) X^2 が置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である (1) ~ (12) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

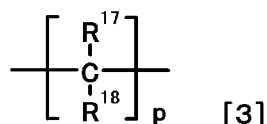
(14) X^1 が一般式 [2]

[化4]



(式中、 X^4 は、一般式 [3]

[化5]



(式中、 p 個の R^{17} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 p 個の R^{18} は同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 p は、1～6の整数を示す。) で表される基を示し、 X^5 は、 $C(=O)-N(R^{21})$ (式中、 R^{21} は、水素原子を示す。) を示す。) で表される基である (1)～(13) のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

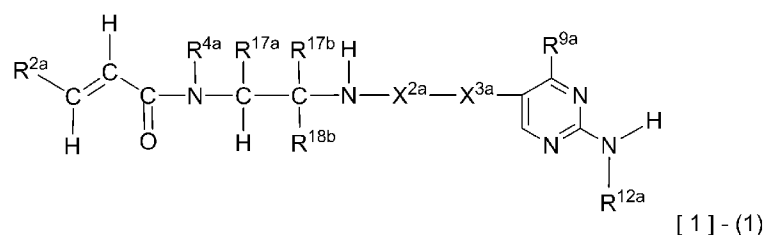
(15) R^3 が水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である (1)～(14) のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

(16) R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が水素原子である (1)～(15) のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

(17) R^{10} が水素原子である (1)～(16) のいずれかーに記載の化合物またはその塩。

(18) 一般式[1]ー(1)

[化6]



(式中、

R^{2a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{4a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{17a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、但し、

R^{17a} は、 R^{4a} 、 R^{4a} が結合する窒素原子、および、 R^{17a} が結合する炭素原子と一緒に、置換されてもよい2価の含窒素複素環式基を形成してもよく、

R^{17b} および R^{18b} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、但し、 R^{17b} および R^{18b} は、それらが結合する炭素原子とともに、 $C(=O)$ 、または、 R^{17b} および R^{18b} は、それらが結

合する炭素原子と一緒にあって、置換されてもよい複素環式基を形成してもよく、

R^{9a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。）を示し、

R^{12a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、

X^{2a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基または置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基を示し、

X^{3a} は、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示す。）で表される化合物またはその塩。

(19) R^{2a} が置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{2a} の置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である(18)に記載の化合物またはその塩、ここで、置換基群A-3は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシル基およびヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。

(20) R^{4a} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である(18)または(19)に記載の化合物またはその塩。

(21) R^{17a} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である(18)～(20)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(22) R^{17b} および R^{18b} が C_{1-6} アルキル基、または、 R^{17b} および R^{18b} が、それらが結合する炭素原子とともに、形成される $C(=O)$ である(18)～(21)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(23) R^{9a} が、 $N(R^{15})(R^{16})$ (式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。)である(18)～(22)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(24) R^{12a} が、置換されてもよいアリール基である(18)～(23)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(25) X^{2a} が、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である(18)～(24)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(26) X^{3a} が、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基である(18)～(25)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(27) (1)～(26)のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

(28) FLT3に関連する疾患または状態の処置のための(27)に記載の医薬組成物。

(29) 急性骨髄性白血病の処置のための(27)に記載の医薬組成物。

(30) (1) ~ (26) のいずれか一に記載の化合物またはその塩を含有するFLT3阻害剤。

[0008] 本発明はまた、下記を提供する。

(a) 医薬として用いるための、上で定義した一般式〔1〕で表される化合物またはその塩。

(b) FLT3に関連する疾患または状態の処置に用いるための、好ましくは急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、前リンパ球性白血病(PML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、骨髄異形成症候群(MDS)または骨髄増殖性疾患(MPD)の処置に用いるための、より好ましくはAMLおよびAPLの処置に用いるための、更に好ましくはAMLの処置に用いるための、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩。

(c) 一般式〔1〕で表される化合物またはその塩とともに、薬理学的に許容される添加物を含む医薬組成物。

(d) 一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の、FLT3に関連する疾患または状態の処置に用いるための、好ましくは急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、前リンパ球性白血病(PML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、骨髄異形成症候群(MDS)または骨髄増殖性疾患(MPD)の処置に用いるための、より好ましくはAMLおよびAPLの処置に用いるための、更に好ましくはAMLの処置に用いるための、医薬の製造における、使用。

(e) FLT3に関連する疾患の処置のための、好ましくは急性リンパ球性

白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、骨髄異形成症候群（MDS）または骨髄増殖性疾患（MPD）の処置に用いるための、より好ましくはAMLおよびAPLの処置に用いるための、更に好ましくはAMLの処置のための方法であって、一般式〔1〕で表される化合物またはその塩の治療上有効量をそのような処置が必要な対象（ヒトを含む哺乳動物）に投与する工程を含む方法。

発明の効果

- [0009] 本発明の含窒素複素環化合物またはその塩は、優れた抗腫瘍活性を有し、FLT3阻害剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

- [0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明において、特にことわらない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

- [0011] C_{1-6} アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{1-3} アルキル基とは、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基を意味する。

C_{2-6} アルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、1,3-ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を意味する。

C_{2-6} アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルお

よびヘキシニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキニル基を意味する。

C_{3-8} シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などの C_{3-8} シクロアルキル基を意味する。

[0012] アリール基とは、フェニルまたはナフチル基を意味する。

アル C_{1-6} アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を意味する。

[0013] C_{1-6} アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、シクロブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状、環状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシ基を意味する。

C_{1-3} アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたはイソプロポキシ基を意味する。

C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基とは、メトキシメチルおよび1-エトキシエチル基などの C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

アル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基とは、ベンジルオキシメチルおよびフェネチルオキシメチル基などのアル C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

[0014] C_{2-6} アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルカノイル基を意味する。

アロイル基とは、ベンゾイルまたはナフトイル基を意味する。

複素環式カルボニル基とは、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルまたはフロイル基を意味する。

(α -置換) アミノアセチル基とは、アミノ酸（グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルアラニン、チロシ

ン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシプロリンなどのアミノ酸が挙げられる。)から誘導されるN末端が保護されてもよい(α -置換)アミノアセチル基を意味する。

アシル基とは、ホルミル基、スクシニル基、グルタリル基、マレオイル基、フタロイル基、 C_{2-6} アルカノイル基、アロイル基、複素環式カルボニル基または(α -置換)アミノアセチル基を意味する。

[0015] アシル C_{1-6} アルキル基とは、アセチルメチル、ベンゾイルメチルおよび1-ベンゾイルエチル基などのアシル C_{1-6} アルキル基を意味する。

アシルオキシ C_{1-6} アルキル基とは、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチルおよび1-(ベンゾイルオキシ)エチル基などのアシルオキシ C_{1-6} アルキル基を意味する。

C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよび1,1-ジメチルプロポキシカルボニル基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、ベンジルオキシカルボニルおよびフェネチルオキシカルボニル基などのアル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を意味する。

アリールオキシカルボニル基とは、フェニルオキシカルボニルまたはナフチルオキシカルボニル基を意味する。

[0016] C_{1-6} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノおよびヘキシルアミノ基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキルアミノ基を意味する。

C_{1-3} アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはイソプロピルアミノ基を意味する。

ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ

プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ（tert-ブチル）アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、（エチル）（メチル）アミノおよび（メチル）（プロピル）アミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ（C₁₋₆アルキル）アミノ基を意味する。

ジ（C₁₋₃アルキル）アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、（エチル）（メチル）アミノおよび（メチル）（プロピル）アミノ基などの直鎖状または分枝鎖状のジ（C₁₋₃アルキル）アミノ基を意味する。

[0017] C₁₋₆アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などのC₁₋₆アルキルスルホニル基を意味する。

アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはナフタレンスルホニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシおよびエチルスルホニルオキシ基などのC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基を意味する。

アリールスルホニルオキシ基とは、ベンゼンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ基を意味する。

C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基とは、メチルスルホニルアミノおよびエチルスルホニルアミノ基などのC₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基を意味する。

[0018] 環状アミノ基とは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびキヌクリジニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、更に、一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい環状アミノ基を意味する。

[0019] 単環の含窒素複素環式基とは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ピリジル、ホモピペリジニル、オクタヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ホモピペラジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む単環の含窒素複素環式基を意味する。

単環の含酸素複素環式基とは、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニルまたはピラニル基を意味する。

単環の含硫黄複素環式基とは、チエニル基を意味する。

単環の含窒素・酸素複素環式基とは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよびモルホリニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む単環の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

単環の含窒素・硫黄複素環式基とは、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、1-オキシドチオモルホリニルおよび1,1-ジオキシドチオモルホリニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子のみを含む単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

単環の複素環式基とは、単環の含窒素複素環式基、単環の含酸素複素環式基、単環の含硫黄複素環式基、単環の含窒素・酸素複素環式基または単環の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0020] 二環式の含窒素複素環式基とは、インドリニル、インドリル、イソインドリニル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピラゾロピリジニル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、キノリル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ジヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニルおよびキヌクリジニル

基などの該環を形成する異項原子として窒素原子のみを含む二環式の含窒素複素環式基を意味する。

二環式の含酸素複素環式基とは、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロマニル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、1, 3-ベンゾジオキサニルおよび1, 4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として酸素原子のみを含む二環式の含酸素複素環式基を意味する。

二環式の含硫黄複素環式基とは、2, 3-ジヒドロベンゾチエニルおよびベンゾチエニル基などの該環を形成する異項原子として硫黄原子のみを含む二環式の含硫黄複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・酸素複素環式基とは、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジルおよびジヒドロピリドオキサジニル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および酸素原子のみを含む二環式の含窒素・酸素複素環式基を意味する。

二環式の含窒素・硫黄複素環式基とは、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリル基などの該環を形成する異項原子として窒素原子および硫黄原子を含む二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

二環式の複素環式基とは、二環式の含窒素複素環式基、二環式の含酸素複素環式基、二環式の含硫黄複素環式基、二環式の含窒素・酸素複素環式基または二環式の含窒素・硫黄複素環式基を意味する。

[0021] 複素環式基とは、単環の複素環式基または二環式の複素環式基を意味する。

[0022] C_{1-6} アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよびヘキシレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{1-6} アルキレン基を意味する。

C_{2-6} アルキレン基とは、エチレン、プロピレン、ブチレンおよびヘキシレ

ン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキレン基を意味する。

C_{1-3} アルキレン基とは、メチレン、エチレンまたはプロピレン基を意味する。

C_{2-6} アルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレンおよびペンテニレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルケニレン基を意味する。

C_{2-6} アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレンおよびペンチニレン基などの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-6} アルキニレン基を意味する。

[0023] 2価の脂環式炭化水素基とは、1, 2-シクロブチレン、1, 3-シクロブチレン、1, 2-シクロペンチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 2-シクロヘキシレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、ビスクロ(3. 2. 1)オクチレン、ビスクロ(2. 2. 0)ヘキシレンおよびビスクロ(5. 2. 0)ノニレン基などの脂環式炭化水素環から2個の水素原子を除去して形成される基を意味する。

2価の4、5もしくは6員環脂環式炭化水素残基とは、1, 2-シクロブチレン、1, 3-シクロブチレン、1, 2-シクロペンチレン、1, 3-シクロペンチレン、1, 2-シクロヘキシレン、1, 3-シクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキシレン、ビスクロ(3. 2. 1)オクチレンおよびビスクロ(2. 2. 0)ヘキシレンなどの4、5もしくは6員環脂環式炭化水素環から2個の水素原子を除去して形成される基を意味する。

[0024] 2価の芳香族炭化水素基とは、フェニレン、インデニレン、ナフチレン、フルオレニレン、フェナントレニレン、アントリレンおよびピレニレン基などの芳香族炭化水素環から2個の水素原子を除去して形成される基を意味する。

[0025] 2価の含窒素複素環式基とは、アゼチジンジイル、ピロリジンジイル、ピロリンジイル、ピペリジンジイル、テトラヒドロピリジンジイル、ホモピペリジンジイル、イミダゾリジンジイル、イミダゾリンジイル、ピラゾリジン

ジイル、ピペラジンジイルおよびホモピペラジンジイルなどの含窒素複素環から2個の水素原子を除去して形成される基を意味する。

2価の複素環式基とは、ピロリンジイル、フランジイル、チオフェンジイル、ピラジンジイル、ピリジンジイルおよびピリミジンジイル基などの複素環式環から2個の水素原子を除去して形成される基を意味する。

[0026] シリル基とは、トリメチルシリル、トリエチルシリルまたはトリブチルシリル基を意味する。

[0027] 脱離基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基は置換されてもよい。

[0028] アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696~926頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基が挙げられる。

[0029] イミノ保護基としては、通常イミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696~868頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基またはシリル基が挙げられる。

[0030] ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、T. W. グリーン (T.W.Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第16～299頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (JohnWiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、たとえば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アル C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、シリル基、テトラヒドロフランニル基またはテトラヒドロピラニル基が挙げられる。

[0031] カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、T. W. グリーン (T.W.Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載されている基が挙げられる。具体的には、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリーニル基、アル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アル C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、アシル C_{1-6} アルキル基、アシルオキシ C_{1-6} アルキル基またはシリル基が挙げられる。

[0032] ハロゲン化炭化水素類とは、塩化メチレン、クロロホルムまたはジクロロエタンを意味する。

エーテル類とは、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルを意味する。

アルコール類とは、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノールまたは2-メチル-2-プロパノールを意味する。

ケトン類とは、アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノンまたはメチルイソブチルケトンを意味する。

エステル類とは、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピルまたは酢酸ブチルを意味する。

アミド類とは、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドまたはN-メチルピロリドンを意味する。

ニトリル類とは、アセトニトリルまたはプロピオニトリルを意味する。

スルホキシド類とは、ジメチルスルホキシドまたはスルホランを意味する。

芳香族炭化水素類とは、ベンゼン、トルエンまたはキシレンを意味する。

[0033] 無機塩基とは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、tert-ブトキシナトリウム、tert-ブトキシカリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを意味する。

有機塩基とは、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ(5. 4. 0)ウンデカ-7-エン(DBU)、4-ジメチルアミノピリジンまたはN-メチルモルホリンを意味する。

[0034] パラジウム触媒とは、パラジウム-炭素およびパラジウム黒などの金属パラジウム；塩化パラジウムなどの無機パラジウム塩；酢酸パラジウムなどの有機パラジウム塩；テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド、(E)-ジ(μ-アセタート)ビス(ο-(ジオートリルホスフィノ)ベンジル)ジパラジウム(II)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などの有機パラジウム錯体ならびにポリマー担持ビス(アセタート)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)およびポリマー担持ジ(アセタート)ジシクロヘキシルフェニルホスフィンパラジウム(II)などのポリマー固定化有機パラジウム錯体を意味する。

[0035] 配位子とは、トリメチルホスフィンおよびトリ-tert-ブチルホスフ

インなどのトリアルキルホスフィン類；トリシクロヘキシルホスフィンなどのトリシクロアルキルホスフィン類；トリフェニルホスフィンおよびトリトリルホスフィンなどのトリアリールホスフィン類；トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイトおよびトリブチルホスファイトなどのトリアルキルホスファイト類；トリシクロヘキシルホスファイトなどのトリシクロアルキルホスファイト類；トリフェニルホスファイトなどのトリアリールホスファイト類；1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)イミダゾリウムクロリドなどのイミダゾリウム塩；アセチルアセトンおよびオクタフルオロアセチルアセトンなどのジケトン類；トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリイソプロピルアミンなどのアミン類；1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテンならびに2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルを意味する。

[0036] 一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基、ヒドロキシル基およびカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩が挙げられる。

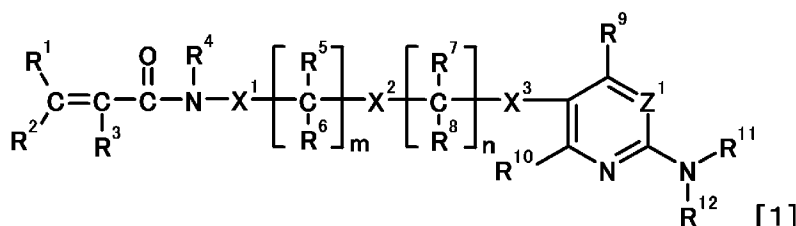
酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金

属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアニリン、N－メチルピペリジン、N－メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N－ベンジル－β－フェネチルアミン、1－エフェナミンおよびN，N’－ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などが挙げられる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

[0037] 本発明の化合物は、一般式 [1]

[化7]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。)で表される化合物である。

[0038] R^1 は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは、水素原子である。

他の置換基がいずれの場合においても、 R^1 の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。ここで、 C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基である。

[0039] R^2 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基であり、好ましくは、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。ここで、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、置換されてもよい C_{1-3} アルキル

基であり、より好ましくは、置換されてもよいメチル基もしくはエチル基であり、更に好ましくは、置換されてもよいメチル基である。

[0040] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^2 の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0041] 置換基群A：ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換基群Bから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基、オキソ基。

[0042] 置換基群B：ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、複素環式基、オキソ基。

[0043] R^2 の置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基の、それぞれの置換基は、それぞれ、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、より好ましくは、臭素原子である。

C_{1-6} アルキルアミノ基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキルアミノ基であり、より好ましくは、メチルアミノ基またはエチルアミノ基であり、更に好ましくは、メチルアミノ基である。

ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基としては、好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基であり、より好ましくは、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基または(メチル)(エチル)アミノ基であり、更に好ましくは、ジメチルアミノ基である。

複素環式基としては、好ましくは、アゼチジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基である。

[0044] 置換基群A-1は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシル基およびヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくは、メチル基である。

[0045] R^2 は、好ましくは、置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基および置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基からなる群から選択さ

れる置換基で置換されている C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基からなる群から選択される置換基で置換されている C_{1-6} アルキル基であり、更に好ましくは、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基である。

ここで、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基で置換されているメチル基またはエチル基であり、更に好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノメチル基である。

ジ(C_{1-3} アルキル)アミノメチル基として、好ましくは、ジエチルアミノメチル基またはジメチルアミノメチル基であり、より好ましくは、ジメチルアミノメチル基である。

[0046] R^3 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基であり、 R^2 および R^3 は、一緒になって、結合手を形成してもよい。 R^3 は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、形成される結合手であり、より好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子である。

他の置換基がいずれの場合においても、 R^3 の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0047] R^4 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基またはイミノ保護基であり、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

ここで、 C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり

、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

他の置換基がいずれの場合においても、 R^4 の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または C_{3-8} シクロアルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0048] m 個の R^5 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子である。

[0049] m 個の R^6 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または、同一の炭素原子に結合する R^5 および R^6 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{13})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{13} は、前記と同様の意味を有する。）、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $O-C_{1-3}$ アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン- $N(R^{13})-C_{1-3}$ アルキレン基（式中、 R^{13} は、前記と同様な意味を有する。）を形成してもよく、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子である。

[0050] n 個の R^7 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子である。

[0051] n 個の R^8 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または、同一の炭素原子に結合する R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{14})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{14} は、前記と同様の意味を有する。）、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン-

O-C₁₋₃アルキレン基、置換されてもよいC₁₋₃アルキレン-N(R¹⁴)-C₁₋₃アルキレン基(式中、R¹⁴は、前記と同様な意味を有する。)を形成してもよく、好ましくは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、水素原子である。

[0052] 他の置換基がいずれの場合においても、R⁵、R⁶、R⁷またはR⁸のC₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0053] 他の置換基がいずれの場合においても、R⁵およびR⁶が一緒になって形成するC₂₋₆アルキレン基、O-C₁₋₆アルキレン基、N(R¹³)-C₁₋₆アルキレン基(式中、R¹³は、前記と同様な意味を有する。)、C₁₋₃アルキレン-O-C₁₋₃アルキレン基またはC₁₋₃アルキレン-N(R¹³)-C₁₋₃アルキレン基(式中、R¹³は、前記と同様な意味を有する。)は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0054] 他の置換基がいずれの場合においても、R¹³またはR¹⁴のC₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0055] 他の置換基がいずれの場合においても、R⁷およびR⁸が一緒になって形成するC₂₋₆アルキレン基、O-C₁₋₆アルキレン基、N(R¹⁴)-C₁₋₆アルキレン基(式中、R¹⁴は、前記と同様な意味を有する。)、C₁₋₃アルキレン-O-C₁₋₃アルキレン基またはC₁₋₃アルキレン-N(R¹⁴)-C₁₋₃アルキレン基(式中、R¹⁴は、前記と同様な意味を有する。)は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0056] R⁹は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₈シク

ロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基またはN(R¹⁵)(R¹⁶)(式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様な意味を有する。)であり、好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基またはN(R¹⁵)(R¹⁶)(式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様な意味を有する。)であり、より好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基またはN(R¹⁵)(R¹⁶)(式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様な意味を有する。)であり、更に好ましくは、N(R¹⁵)(R¹⁶)(式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様な意味を有する。)である。

[0057] 他の置換基がいずれの場合においても、R⁹のC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基または複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0058] 他の置換基がいずれの場合においても、R¹⁵のC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基またはC₃₋₈シクロアルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0059] 他の置換基がいずれの場合においても、R¹⁶のC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、アリール基または複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシカルボニル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換基群Aから選ばれる

一つ以上の基で置換されてもよいジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、置換基群 A から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基群 A から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基および置換基群 A から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0060] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{15} および R^{16} が、それらが結合する窒素原子と一緒に形成する環状アミノ基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0061] ここで、 R^9 の置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基としては、置換されていないものを好適に挙げることができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペントキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基およびシクロペントキシ基等を挙げられ、好ましくは、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基またはシクロプロポキシ基である。

R^9 の置換されてもよい複素環式基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、ピペラジニル基、トリアゾリル基およびモルホリニル基等を好適に挙げることができる。また、複素環式基の置換基としては、フッ素等のハロゲン原子およびメチル基等の C_{1-3} アルキル基を好適に挙げることができる。

[0062] R^{15} としては、好ましくは、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基であり、より好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基であり、更に好ましくは、水素原子である。

ここで、 C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、 C_{3-8} シクロアルキル基としては、シクロプロピルである。

[0063] R^{16} としては、好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、より好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アル

キル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基または置換されてもよいアリール基であり、更に好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基であり、特に好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。

置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；シアノ基；メトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基；ジメチルアミノ等の C_{1-3} アルキルアミノ基；フェニル基等のアリール基；テトラヒドロピラニル基、チエニル基およびモルホリニル基等の複素環式基を好適に挙げることができ、好ましくは、フッ素原子等のハロゲン原子；または；メトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基である。なお、置換基を有しない C_{1-6} アルキル基も好適に用いることができる。

ここで、 C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、エチル基またはプロピル基であり、更に好ましくはプロピル基である。

C_{3-8} シクロアルキル基としては、置換基を有しないものを好適に挙げることができ、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基またはシクロペンチル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。

置換されてもよいアリール基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；シアノ基；メチル基、エチル基およびプロピル基等の C_{1-3} アルキル基；メトキシ基およびエトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基を好適に挙げることができる。なお、置換基を有しないアリール基も好適に用いることができる。ここで、アリール基としては、好ましくは、フェニル基である。

置換されてもよい複素環式基の置換基としては、メトキシ基およびエトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基を好適に挙げることができる。なお、置換基を有しない複素環式基も好適に用いることができる。ここで、複素環式基としては、好ましくは、ピリジル基またはキノリル基である。

[0064] R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換

されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基であり、好ましくは、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または置換されてもよいアリール基であり、より好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、更に好ましくは水素原子である。

他の置換基がいずれの場合においても、 R^{10} の C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基または複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

置換されてもよいアリール基の置換基としてはフッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子を好適に挙げることができ、アリール基としては、好ましくは、フェニル基である。

[0065] R^{11} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基であり、好ましくは、水素原子である。

他の置換基がいずれの場合においても、 R^{11} の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または C_{3-8} シクロアルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0066] R^{12} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいカルバモイル基であり、好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C

C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、より好ましくは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、更に好ましくは、置換されてもよいアリール基である。

[0067] 他の置換基がいずれの場合においても、 $R^{1,2}$ の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基、複素環式基またはカルバモイル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0068] $R^{1,2}$ の、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいカルバモイル基の、それぞれの置換基は、それぞれ、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群A-2から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基、置換基群A-2から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群A-2から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群A-2から選ばれる

一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群A-2から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換基群A-2から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である。

置換基群A-2は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基および複素環式基である。

[0069] R^{12} の、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、置換されている C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、置換されている C_{1-3} アルキル基、更に好ましくは、置換されているメチル基もしくは置換されているエチル基である。

置換されている C_{1-6} アルキル基の置換基としては、好ましくは、ヒドロキシル基；ピリジル基、ピロリジニル基およびモルホリニル基等の複素環式基；または；ジメチルアミノ基等のジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基である。特にピリジル基、ピロリジニル基およびモルホリニル基等の複素環式基で置換されている C_{1-6} アルキル基が好ましい。

[0070] R^{12} の、置換されてもよいアリール基は、好ましくは、置換されているアリール基であり、より好ましくは、置換されているフェニル基である。

置換されているフェニル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；アシル基により保護されているアミノ基； C_{1-6} アルキル基および C_{3-8} シクロアルキル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基；ハロゲン原子および複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基；または；複素環式基であり、より好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子および複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または；ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、更に好ましくは、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、特に好ましくは、シアノ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子

であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C₁₋₆アルキル基としては、好ましくは、C₁₋₃アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

C₃₋₈シクロアルキル基としては、シクロプロピル基を好適に挙げることができる。

C₁₋₆アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

複素環式基としては、ピラゾリル基およびトリアゾリル基を好適に挙げることができる。

[0071] アリール基がフェニル基である場合、フェニル基は、*o*-位に置換基を有さず、*m*-位および／または*p*-位に置換基を有することが好ましく、*o*-位に置換基を有さず、*m*-位または*p*-位に置換基を有することがより好ましく、*p*-位のみに置換基を有することが更に好ましい。

m-位または*p*-位の好ましい置換基は、上記の通りである。

[0072] R¹²の、置換されてもよい複素環式基は、好ましくは、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピラゾリル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいオキサゾリル基、置換されてもよいチアゾリル基、置換されてもよいイソチアゾリル基、置換されてもよいインダゾリル基、置換されてもよいピラゾロピリジニル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基、置換されてもよいシンノリニル基、置換されてもよいフタラジニル基、置換されてもよいキノキサリニル基、置換されてもよいベンゾフラニル基または置換されてもよいベンゾチアゾリル基であり、より好ましくは、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいインダゾリル基または置換されてもよいピラゾロピリジニル基であり、更に好ましくは、置換されてもよいピリジル基である。

[0073] 置換されてもよいピリジル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原

子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基または複素環式基であり、より好ましくは、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

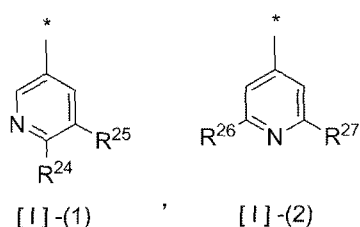
C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキルアミノ基としては、好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基またはプロピルアミノ基であり、より好ましくは、メチルアミノ基またはエチルアミノ基であり、更に好ましくは、メチルアミノ基である。

複素環式基としては、モルホリニルを好適に挙げることができる。

[0074] R^{12} が、置換されてもよいピリジル基である場合、好ましくは、下記式[1]-(1)または式[1]-(2)

[化8]



(式中、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基または複素環式基であり、*は結合位置である。)で表されるピリジル基であり、より好ましくは、式[1]-(2)で表されるピリジル基である。

好ましい、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、上述した、置換されてもよいピリジル基の置換基に記載したものと同様である。ここで、 R^{24} および R^{25}

のいずれか一方、または、 R^{26} および R^{27} のいずれか一方は、水素原子であることがより好ましい。

[0075] 置換されてもよいピリジル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；または；ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または； C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

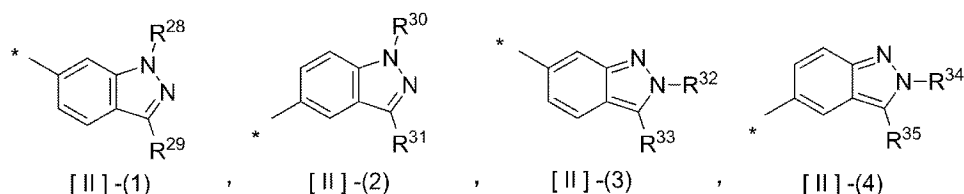
C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基としては、ジメチルアミノ基等のジ（ C_{1-3} アルキル）アミノ基を好適に挙げることができる。

[0076] R^{12} が、置換されてもよいインダゾリル基である場合、好ましくは、下記式[II]-(1)～[II]-(4)

[化9]



(式中、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{32} および R^{34} は、同一または異なって、水素原子；または； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{33} および R^{35} は、同一または異なって、水素原子；ハロゲン原子； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；または；ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基であり、*は結合位置である

。)で表されるインダゾリル基であり、より好ましくは、式[I I]- (1) または[I I]- (2) で表されるインダゾリル基であり、更に好ましくは、[I I]- (1) で表されるインダゾリル基である。

ここで、C₁₋₆アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C₁₋₆アルキル基としては、好ましくは、C₁₋₃アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基としては、ジメチルアミノ基等のジ(C₁₋₃アルキル)アミノ基を好適に挙げることができる。

[0077] R²⁸、R³⁰、R³²およびR³⁴は、好ましくは、水素原子；または；C₁₋₃アルコキシ基で置換されてもよいC₁₋₃アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基またはメトキシエチル基であり、更に好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

R²⁹、R³¹、R³³およびR³⁵は、好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

[0078] 置換されてもよいインダゾリル基の置換基としては、好ましくは、C₁₋₆アルコキシ基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基；または；C₁₋₆アルコキシ基である。

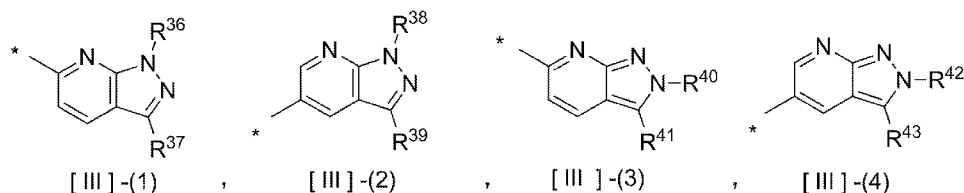
ここで、C₁₋₆アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C₁₋₆アルキル基としては、好ましくは、C₁₋₃アルキル基であり、より好

ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0079] R^{12} が、置換されてもよいピラゾロピリジニル基である場合、好ましくは、下記式[III]-(1)～[III]-(4)

[化10]



(式中、 R^{36} 、 R^{38} 、 R^{40} および R^{42} は、同一または異なって、水素原子；または； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{37} 、 R^{39} 、 R^{41} および R^{43} は、同一または異なって、水素原子； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または； C_{1-6} アルコキシ基であり、*は結合位置である。)で表されるピラゾロピリジニル基である。より好ましくは、式[III]-(1)または[III]-(2)で表されるピラゾロピリジニル基であり、更に好ましくは、[III]-(2)で表されるピラゾロピリジニル基である。

ここで、 C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0080] R^{36} 、 R^{38} 、 R^{40} および R^{42} は、好ましくは、水素原子；または； C_{1-3} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、メトキシエチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

R^{37} 、 R^{39} 、 R^{41} および R^{43} は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル

基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは水素原子である。

[0081] R¹²の、置換されてもよいピラゾリル基の置換基としては、メチル基等のC₁₋₆アルキル基を好適に挙げることができる。

R¹²の、置換されてもよいチエニル基の置換基としては、シアノ基やカルバモイル基等の複素環式基を好適に挙げることができる。

R¹²の、置換されてもよいオキサゾリル基の置換基としては、ブチル基等のC₁₋₆アルキル基を好適に挙げることができる。

R¹²の、置換されてもよいチアゾリル基の置換基としては、シアノ基を好適に挙げることができる。

R¹²の、置換されてもよいイソチアゾリル基の置換基としては、メチル基等のC₁₋₆アルキル基を好適に挙げることができる。

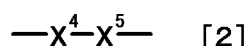
R¹²の、置換されてもよいベンゾチアゾリル基の置換基としては、メチル基等のC₁₋₆アルキル基を好適に挙げることができる。

R¹²の、置換されてもよいイソキノリル基、置換されてもよいシンノリニル基、置換されてもよいフタラジニル基、置換されてもよいキノキサリニル基および置換されてもよいベンゾフラニル基は、いずれも置換されていないものも好ましい。

R¹²の、置換されてもよいカルバモイル基の置換基としては、ピリジル基等の複素環式基を好適に挙げることができる。

[0082] X¹は、一般式〔2〕

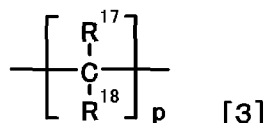
〔化11〕



(式中、X⁴およびX⁵は、前記と同様の意味を有する。)で表される基である。

X⁴は、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基、置換されてもよい2価の複素環式基、一般式〔3〕

[化12]



(式中、 R^{17} 、 R^{18} および p は、前記と同様の意味を有する。)で表される基または結合手である。

[0083] 他の置換基がいずれの場合においても、 X^4 の2価の脂環式炭化水素基、2価の芳香族炭化水素基または2価の複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

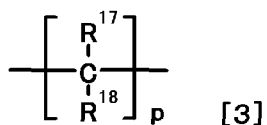
X^4 が、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である場合、2価の脂環式炭化水素基は、シクロヘキシレン基を好適に挙げることができ、また、置換されていない脂環式炭化水素基も好ましい。

X^4 が、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基である場合、2価の芳香族炭化水素基は、フェニレン基を好適に挙げることができ、また、置換されていない芳香族炭化水素基も好ましい。

X^4 が、2価の複素環式基である場合、2価の複素環式基は、ピリジンジイル基を好適に挙げることができ、また、置換されていない複素環式基も好ましい。

[0084] X^4 が、一般式[3]

[化13]



(式中、 R^{17} 、 R^{18} および p は、前記と同様の意味を有する。)で表される基である場合、 p 個の R^{17} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、 p 個から選ばれる一つの R^{17} は、 R^4 と一緒にあって、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されても

よい C_{1-3} アルキレンーO基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN (R^{19}) 基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーO— C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN (R^{19})— C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) を形成してもよく、 p 個の R^{18} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示しまたは、同一の炭素原子に結合する R^{17} および R^{18} は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい O— C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい N (R^{20})— C_{1-6} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、前記と同様な意味を有する。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーO— C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN (R^{20})— C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、前記と同様な意味を有する。) を形成してもよく、 p は、前記と同様の意味を有する。) である。

[0085] p 個の R^{17} は、同一または異なって、好ましくは、水素原子もしくは置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、または、 R^4 と一緒になって、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基もしくは置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN (R^{19})— C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) である。

ここで、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基またはプロピル基であり、更に好ましくは、メチル基またはエチル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

[0086] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{17} の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基；および；フェニル基等のアリール基を好適に挙げることができる。

[0087] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^4 および R^{17} が一緒になって形成する C_{1-6} アルキレン基、 C_{1-3} アルキレンーO基、 C_{1-3} アルキレンーN (R^{19}) 基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。)、 C_{1-3} アルキレンーOー C_{1-3} アルキレン基または C_{1-3} アルキレンーN (R^{19})ー C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

R^4 と一緒に形成する、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、 C_{1-3} アルキレンであり、より好ましくは、エチレン基である。

置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メチル基等の C_{1-3} アルキル基；および；メトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基を好適に挙げることができる。

R^4 と一緒に形成する、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーN (R^{19})ー C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) の C_{1-3} アルキレンは、好ましくは、 C_{1-3} アルキレン基であり、より好ましくは、エチレン基またはトリメチレン基である。なお、置換されていない C_{1-3} アルキレンーN (R^{19})ー C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) も好ましい。

[0088] p 個の R^{18} は、同一または異なって、好ましくは、水素原子もしくは置換されてもよい C_{1-6} アルキル基または同一の炭素原子に結合する R^{17} および R^{18} が、一緒になって、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーOー C_{1-3} アルキレン基である。

[0089] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{17} および R^{18} が一緒になって形成する C_{2-6} アルキレン基、Oー C_{1-6} アルキレン基、N (R^{20})ー C_{1-6} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、前記と同様な意味を有する。)、 C_{1-3} アルキレンーOー C_{1-3} アルキレン基または C_{1-3} アルキレンーN (R^{20})ー C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、前記と同様な意味を有する。) は、ハロゲン原

子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0090] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{18} の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいアリール基および置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0091] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{19} または R^{20} の C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

ここで、 R^4 と一緒に形成する、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、 C_{1-3} アルキレンであり、より好ましくは、エチレン基である。

置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メチル基等の C_{1-3} アルキル基；および；メトキシ基等の C_{1-3} アルコキシ基を好適に挙げることができる。

同一の炭素原子に結合する R^{17} および R^{18} が、一緒に形成する、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーOー C_{1-3} アルキレン基の C_{1-3} アルキレン基は、好ましくは、エチレン基である。なお、置換されていない C_{1-3} アルキレンーOー C_{1-3} アルキレン基も好ましい。

[0092] X^5 は、酸素原子、 $N(R^{21})$ （式中、 R^{21} は、前記と同様な意味を有する。）、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{21})$ （式中、 R^{21} は、前記と同様の意味を有する。）または結合手である。

[0093] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{21} の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

$N(R^{21})$ の R^{21} は、好ましくは、水素原子または、 R^4 と一緒になって、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基である。

ここで、 C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、 C_{1-3} アルキレン基であり、より好ましくは、エチレン基またはトリメチレン基である。

$C(=O)-N(R^{21})$ の R^{21} は、好ましくは、水素原子である。

[0094] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^4 および R^{21} が一緒になって形成する C_{1-6} アルキレン基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0095] p は、1～6の整数であり、好ましくは、1～4の整数であり、より好ましくは、1～3の整数であり、更に好ましくは、1または2であり、特に好ましくは1である。

[0096] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{22} の C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基および保護されてもよいヒドロキシル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0097] 他の置換基がいずれの場合においても、 R^{23} の C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{1-6} アルコキシ基または複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0098] X^2 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基または置換されてもよい2価の複素環式基である。

[0099] 他の置換基がいずれの場合においても、 X^2 の C_{1-6} アルキレン基、2価の脂環式炭化水素基、2価の芳香族炭化水素基または2価の複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基群Aから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6}

アルコキシ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0100] X^2 が、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基である場合、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、メチレン基、エチレン基またはトリメチレン基であり、より好ましくは、トリメチレン基である。

置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基の置換基は、好ましくは、オキソ基または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、更に好ましくは、メチル基またはエチル基であり、特に好ましくは、メチル基である。なお、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基は、置換されていない C_{1-6} アルキレン基が好ましい。

[0101] X^2 が、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である場合、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基の2価の脂環式炭化水素基は、好ましくは、シクロブチレン基、シクロペンチレン基またはシクロヘキシレン基であり、より好ましくは、シクロブチレン基またはシクロヘキシレン基であり、更に好ましくは、シクロブチレン基である。

ここで、シクロブチレン基は、好ましくは、

[化14]



(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

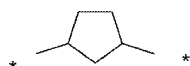
[化15]



(式中、*は結合位置である。)である。

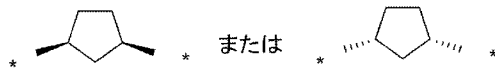
シクロペンチレン基は、好ましくは、

[化16]



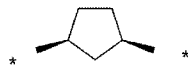
(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

[化17]



(式中、*は結合位置である。)であり、より好ましくは、

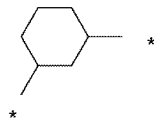
[化18]



(式中、*は結合位置である。)である。

シクロヘキシレン基は好ましくは、

[化19]



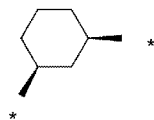
(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

[化20]



(式中、*は結合位置である。)であり、より好ましくは、

[化21]



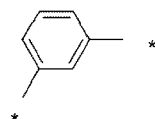
(式中、*は結合位置である。)である。

なお、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基は、置換されていない2価の脂環式炭化水素基が好ましい。

[0102] X^2 が、置換されてもよい芳香族炭化水素基である場合、置換されてもよい芳香族炭化水素基の芳香族炭化水素基は、好ましくは、フェニレン基である。

ここで、フェニレン基は、好ましくは、

[化22]



(式中、*は結合位置である。)である。

[0103] X^2 が、置換されてもよい芳香族炭化水素基である場合、置換されてもよい芳香族炭化水素基の置換基は、好ましくは、ハロゲン原子；ハロゲン原子で置換されてもよい、 C_{1-6} アルキル基；または： C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

なお、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基は、置換されていない2価の芳香族炭化水素基が好ましい。

[0104] X^2 が、置換されてもよい2価の複素環式基である場合、置換されてもよい2価の複素環式基の複素環式基は、好ましくは、ピロリジンジイル基、ピペリジンジイル基、テトラヒドロピリジンジイル基、プリジンジイル基、イソオキサゾールジイル基、オキサジアゾールジイル基、ベンゾイミダゾールジイル基またはベンゾオキサゾールジイル基であり、より好ましくは、ピロリジンジイル基、ピペリジンジイル基、テトラヒドロピリジンジイル基、プリジンジイル基、イソオキサゾールジイル基またはオキサジアゾールジイル基であり、更に好ましくは、ピペリジンジイル基、テトラヒドロピリジンジイル基またはプリジンジイル基であり、特に好ましくは、プリジンジイル基である。

なお、置換されてもよい2価の複素環式基は、置換されていない2価の複素環式基が好ましい。

[0105] X^3 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $S(O)_q-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 q は、0、1または2を示す。）、置換されてもよい $N(R^{22})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{22} は、前記と同様な意味を有する。）、 $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）または結合手である。

[0106] 他の置換基がいずれの場合においても、 X^3 の C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $O-C_{1-6}$ アルキレン基、 $S(O)_q-C_{1-6}$ アルキレン基または $N(R^{22})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{22} および q は、前記と同様な意味を有する。）は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

[0107] X^3 が、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様な意味を有する。）である化合物が好ましく、エチニレン基である化合物がより好ましい。

[0108] X^3 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基、 $S(O)_q-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 q は、前記と同様の意味を有する。）、 $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）または結合手であり、より好ましくは、 C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）であり、更に好ましくは、 C_{2-6} アルキニレン基である。

[0109] X^3 について、 C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、エチレン基であり、 C_{2-6} アルケニレン基は、好ましくは、エテニレン基であり、 C_{2-6} アルキニレン基は、好ましくは、エチニレン基であり、 $O-C_{1-6}$ アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、メチレン基であり、 $S(O)_q-C_{1-6}$ アルキレ

ン基（式中、 q は、前記と同様の意味を有する。）の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、メチレン基であり、 q は、好ましくは、0の整数であり、 $N(R^{22})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、メチレン基であり、 $N(R^{22})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）の R^{22} は、好ましくは、水素原子であり、 $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）の R^{22} は、好ましくは、水素原子である。

[0110] Z^1 は、窒素原子または $C(R^{23})$ （式中、 R^{23} は、前記と同様な意味を有する。）であり、好ましくは、窒素原子である。

[0111] m は、0～6の整数であり、好ましくは、0～3の整数であり、より好ましくは、0～2の整数であり、更に好ましくは、0～1の整数であり、特に好ましくは、0の整数である。

[0112] n は、0～6の整数であり、好ましくは、0～3の整数であり、より好ましくは、0～2の整数であり、更に好ましくは、0～1の整数であり、特に好ましくは、0の整数である。

[0113] 本発明の一般式〔1〕の化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

[0114] R^1 が、水素原子である化合物が好ましい。

[0115] R^2 が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物がより好ましく、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基である化合物が更に好ましい。

[0116] R^3 が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

[0117] R^4 が、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、 C_{1-6} アルキル基である化合物がより好ましい。

[0118] R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がより好ましい。

[0119] R^9 が、 $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} および R^{16} は、前記と同様な意味を有する。）である化合物が好ましい。

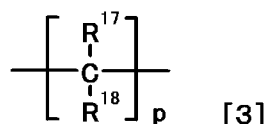
[0120] R^{10} が、水素原子である化合物が好ましい。

[0121] R^{11} が、水素原子である化合物が好ましい。

[0122] R^{12} が、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基である化合物が好ましく、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいオキサゾリル基、置換されてもよいピラゾリル基、置換されてもよいチアゾリル基、置換されてもよいイソキノリル基または置換されてもよいシンノリル基である化合物が好ましい。

[0123] X^1 が、 $-X^4-X^5-$ （式中、 X^4 および X^5 は、前記と同様な意味を有する。）である化合物が好ましく、 $-X^4-X^5-$ （式中、 X^4 は、一般式[3]

[化23]



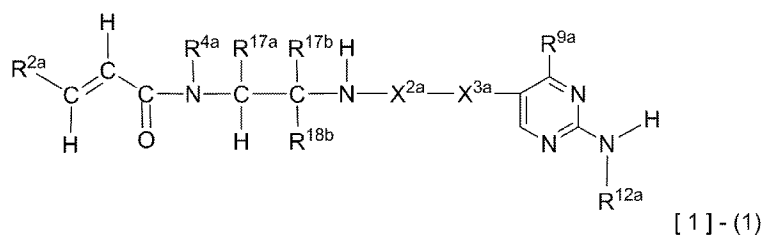
（式中、 R^{17} 、 R^{18} および p は、前記と同様な意味を有する。）で表される基を示し、 X^5 は $C(=O)-NH$ を示す。）である化合物がより好ましい。

[0124] X^2 が、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である化合物が好ましく、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の4、5もしくは6員環脂環式炭化水素基である化合物がより好ましい。

[0125] Z^1 が、窒素原子である化合物が好ましい。

[0126] 本発明の化合物は、下記一般式[1]-(1)

[化24]



[1]-(1)

(式中、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{18b} 、 R^{9a} 、 R^{12a} 、 X^{2a} 、 X^{3a} は、前記と同様の意味を有する。)で表される化合物が好ましい。

[0127] R^{2a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。

ここで、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、置換されてもよい C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、置換されてもよいメチル基もしくはエチル基であり、更に好ましくは、置換されてもよいメチル基である。

[0128] R^{2a} の置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、より好ましくは、臭素原子である。

C_{1-6} アルキルアミノ基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキルアミノ基であり、より好ましくは、 C_{1-2} アルキルアミノ基であり、更に好ましくはメチルアミノ基である。

ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基としては、好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基であり、より好ましくは、ジ(C_{1-2} アルキル)アミノ基であり、更に好ましくは、ジメチルアミノ基である。

複素環式基としては、好ましくは、アゼチジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基である。

置換基群A-3は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシル基およびヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好

ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0129] R^{2a} の置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基は、より好ましくは、置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基または置換基群A-1から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキルアミノ基またはジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基であり、更に好ましくは、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基である。

ここで、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基で置換されている C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基で置換されているメチル基もしくはエチル基であり、更に好ましくは、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノメチル基である。

ジ(C_{1-3} アルキル)アミノメチル基として、好ましくは、ジエチルアミノメチル基またはジメチルアミノメチル基であり、より好ましくは、ジメチルアミノメチル基である。

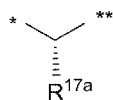
[0130] R^{4a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0131] R^{17a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、但し、 R^{17a} は、 R^{4a} 、 R^{4a} が結合する窒素原子、および、 R^{17a} が結合する炭素原子と一緒にあって、置換されてもよい2価の含窒素複素環式基を形成してもよく、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルキル基である。

なお、 R^{17a} が、 C_{1-6} アルキル基である場合、好ましくは、

[化25]



(式中、*は窒素原子側の結合位置、**は炭素原子側の結合位置である。

)である。

[0132] ここで、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基またはブチル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基またはプロピル基であり、更に好ましくは、メチル基またはエチル基であり、特に好ましくは、メチル基である。

[0133] 置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基は、好ましくは、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メトキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基；または；フェニル基等のアリール基である。

[0134] R^{17a} 、 R^{4a} 、 R^{4a} が結合する窒素原子、および、 R^{17a} が結合する炭素原子と一緒に形成される、置換されてもよい2価の含窒素複素環式基の2価の含窒素複素環式基は、好ましくは、アゼチジンジイル基、ピロリジンジイル基、ピペリジンジイル基、ホモピペリジンジイル基、ピペラジンジイル基またはホモピペラジンジイル基であり、より好ましくは、アゼチジンジイル基またはピロリジンジイル基である。

置換されてもよい2価の含窒素複素環式基の置換基は、好ましくは、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；メチル基等の C_{1-3} アルキル基；または；メトキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基である。なお、置換されていないものも好ましい。

[0135] R^{17b} および R^{18b} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、但し、 R^{17b} および R^{18b} は、それらが結合する炭素原子とともに、 $C(=O)$ 、または、 R^{17b} および R^{18b} は、それらが結合する炭素原子とともに、置換されてもよい2価の複素環式基を形成してもよく、好ましくは、 R^{17b} および R^{18b} が C_{1-6} アルキル基、または、 R^{17b} および R^{18b} が、それらが結合する炭素原子とともに、形成される $C(=O)$

）、より好ましくは、 R^{17b} および R^{18b} が、それらが結合する炭素原子とともに、形成されるC(=O)である。

ここで、 C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

複素環式基としては、好ましくは、テトラヒドロピランジイル基である。

なお、置換されてもよい複素環式基は、置換されていないものも好ましい。

[0136] 置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基は、好ましくは、フッ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシル基；または：メトキシ基等の C_{1-6} アルコキシ基である。

[0137] R^{9a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} および R^{16} は、前記と同様の意味を有する。）であり、好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} および R^{16} は、前記と同様の意味を有する。）であり、より好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または $N(R^{15})(R^{16})$ であり、更に好ましくは、 $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} および R^{16} は、前記と同様の意味を有する。）である。

[0138] ここで、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基としては、置換されていないものを好適に挙げることができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基およびシクロペンチルオキシ基等を挙げられ、好ましくは、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基またはシクロプロポキシ基である。

置換されてもよい複素環式基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、ピペラジニル基、トリアゾリル基およびモルホリニル基等を好適に挙げることができる。また、複素環式基の置換基としては、フッ素等のハロゲン原子およびメチル基等の C_{1-3} アルキル基を好適に挙げることができる。

[0139] N (R¹⁵) (R¹⁶) (式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様の意味を有する。)のR¹⁵は、好ましくは、水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基であり、より好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基であり、更に好ましくは、水素原子である。

ここで、C₁₋₆アルキル基としては、好ましくは、C₁₋₃アルキル基であり、C₃₋₈シクロアルキル基としては、シクロプロピルを好適に挙げることができる。

[0140] N (R¹⁵) (R¹⁶) (式中、R¹⁵およびR¹⁶は、前記と同様の意味を有する。)のR¹⁶は、好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、より好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基または置換されてもよいアリール基であり、更に好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基または置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基であり、特に好ましくは、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である。

置換されてもよいC₁₋₆アルキル基の置換基としては、フッ素原子等のハロゲン原子；シアノ基；メトキシ基等のC₁₋₃アルコキシ基；ジメチルアミノ等のジC₁₋₃アルキルアミノ基；フェニル基等のアリール基；テトラヒドロピラニル基、チエニル基およびモルホリニル基等の複素環式基を好適に挙げることができ、好ましくは、フッ素原子等のハロゲン原子；または；メトキシ基等のC₁₋₃アルコキシ基である。なお、置換基を有しないC₁₋₆アルキル基も好適に用いることができる。

ここで、C₁₋₆アルキル基は、好ましくは、C₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、エチル基またはプロピル基であり、更に好ましくはプロピル基である。

C₃₋₈シクロアルキル基としては、置換基を有しないものを好適に挙げることができ、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基およびシクロペンチ

ル基等のC₃₋₅シクロアルキル基が好ましく、シクロプロピル基がより好ましい。

置換されてもよい複素環式基の置換基としては、メトキシ基およびエトキシ基等のC₁₋₃アルコキシ基を好適に挙げることができる。なお、置換基を有しない複素環式基も好適に用いることができる。ここで、複素環式基としては、好ましくは、ピリジル基またはキノリル基である。

[0141] R^{12a}は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、好ましくは、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基であり、より好ましくは、置換されてもよいアリール基である。

[0142] R^{12a}の、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基の置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、保護されてもよいアミノ基、保護されてもよいヒドロキシル基、置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基、置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキルアミノ基、置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基および置換基群A-4から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である。

置換基群A-4は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基および複素環式基である。

[0143] R^{12a}の、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基は、好ましくは、置換されているC₁₋₆アルキル基であり、より好ましくは、置換されているC₁₋₃アルキル基であり、更に好ましくは、置換されているメチル基もしくはエチル基である。

置換されているC₁₋₆アルキル基の置換基としては、好ましくは、ヒドロキシル基；ピリジル基、ピロリジニル基およびモルホリニル基等の複素環式基；または；ジメチルアミノ基等のジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基である。特に

ピリジル基、ピロリジニル基およびモルホリニル基等の複素環式基で置換されているC₁₋₆アルキル基が好ましい。

[0144] R^{12a}の、置換されてもよいアリール基は、好ましくは、置換されているアリール基であり、より好ましくは、置換されているフェニル基である。

置換されているフェニル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；アシル基により保護されているアミノ基；C₁₋₆アルキル基およびC₃₋₈シクロアルキル基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいカルバモイル基；ハロゲン原子および複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基；ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基；または；複素環式基であり、より好ましくは、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン原子および複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基；または；ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルコキシ基であり、更に好ましくは、シアノ基、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基であり、特に好ましくは、シアノ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C₁₋₆アルキル基としては、好ましくは、C₁₋₃アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

C₃₋₈シクロアルキル基としては、シクロプロピル基を好適に挙げることができる。

C₁₋₆アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

複素環式基としては、ピラゾリル基およびトリアゾリルを好適に挙げることができる。

[0145] アリール基がフェニル基である場合は、フェニル基は、*o*-一位に置換基を有さず、*m*-一位および／または *p*-一位に置換基を有することが好ましくは、

o 一位に置換基を有さず、m 一位または p 一位に置換基を有することがより好ましくは、p 一位のみに置換基を有することが更に好ましい。

m 一位または p 一位の好ましい置換基は、上記の通りである。

[0146] R^{12a} の、置換されてもよい複素環式基は、好ましくは、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピラゾリル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいオキサゾリル基、置換されてもよいチアゾリル基、置換されてもよいイソチアゾリル基、置換されてもよいインダゾリル基、置換されてもよいピラゾロピリジニル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基、置換されてもよいシンノリニル基、置換されてもよいフタラジニル基、置換されてもよいキノキサリニル基、置換されてもよいベンゾフラニル基または置換されてもよいベンゾチアゾリル基であり、より好ましくは、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいインダゾリル基または置換されてもよいピラゾロピリジニル基であり、更に好ましくは、置換されてもよいピリジル基である。

[0147] 置換されてもよいピリジル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基または複素環式基であり、より好ましくは、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

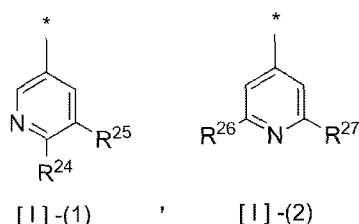
C_{1-6} アルキルアミノ基としては、好ましくは、メチルアミノ基、エチルアミノ基またはプロピルアミノ基であり、より好ましくは、メチルアミノ基ま

たはエチルアミノ基であり、更に好ましくは、メチルアミノ基である。

複素環式基としては、モルホリニルを好適に挙げることができる。

[0148] R^{12a} が、置換されてもよいピリジル基である場合、好ましくは、下記式[1]-(1)または式[1]-(2)

[化26]



(式中、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、前記と同様の意味を有する。)で表されるピリジル基であり、より好ましくは、式[1]-(2)で表されるピリジル基である。

好ましい、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} および R^{27} は、上述した、置換されてもよいピリジル基の置換基に記載したものと同様である。ここで、 R^{24} および R^{25} のいずれか一方、または、 R^{26} および R^{27} のいずれか一方は、水素原子であることがより好ましい。

[0149] 置換されてもよいピリジル基の置換基としては、好ましくは、ハロゲン原子； C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基； C_{1-6} アルコキシ基；または；ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基であり、より好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または； C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

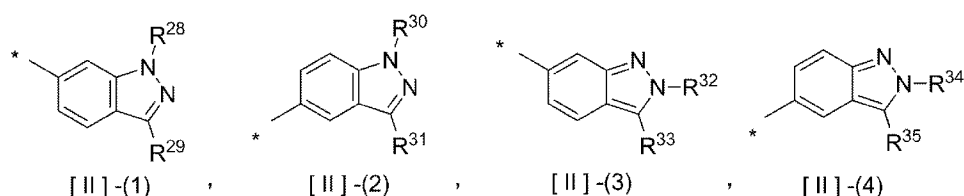
C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である

。

ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基としては、ジメチルアミノ基等のジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基を好適に挙げることができる。

[0150] R^{12a} が、置換されてもよいインダゾリル基である場合、好ましくは、下記式[II]-(1)～[II]-(4)

[化27]



(式中、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} および*は、前記と同様の意味を有する。)で表されるインダゾリル基であり、より好ましくは、式[II]-(1)または[II]-(2)で表されるインダゾリル基であり、更に好ましくは、[II]-(1)で表されるインダゾリル基である。

。

ここで、 C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

。

ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基としては、ジメチルアミノ基等のジ (C_{1-3} アルキル) アミノ基を好適に挙げることができる。

[0151] R^{28} 、 R^{30} 、 R^{32} および R^{34} は、好ましくは、水素原子；または； C_{1-3} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基またはメトキシエチル基であり、更に好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

R^{29} 、 R^{31} 、 R^{33} および R^{35} は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

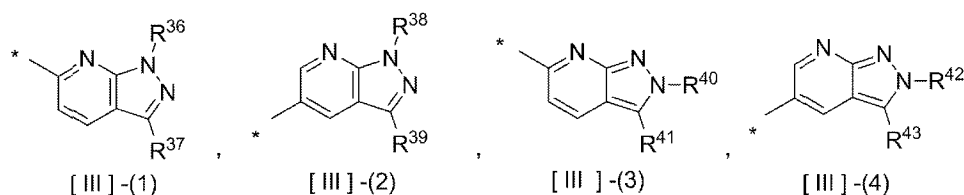
[0152] 置換されてもよいインダゾリル基の置換基としては、好ましくは、 C_{1-6} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または； C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、 C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0153] R^{12a} が、置換されてもよいピラゾロピリジニル基である場合、好ましくは、下記式[III]-(1)～[III]-(4)

[化28]



(式中、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} および*は、前記と同様の意味を有する。)で表されるピラゾロピリジニル基である。より好ましくは、式[III]-(1)または[III]-(2)で表されるピラゾロピリジニル基であり、更に好ましくは、[III]-(2)で表されるピラゾロピリジニル基である。

ここで、 C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好

ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

[0154] R^{36} 、 R^{38} 、 R^{40} および R^{42} は、好ましくは、水素原子；または； C_{1-3} アルコキシ基で置換されてもよい C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、メトキシエチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

R^{37} 、 R^{39} 、 R^{41} および R^{43} は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、より好ましくは、水素原子、メチル基またはメトキシ基であり、更に好ましくは水素原子である。

[0155] R^{12a} の、置換されてもよいピラゾリル基の置換基としては、メチル基等の C_{1-6} アルキル基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいチエニル基の置換基としては、シアノ基やカルバモイル基等の複素環式基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいオキサゾリル基の置換基としては、ブチル基等の C_{1-6} アルキル基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいチアゾリル基の置換基としては、シアノ基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいイソチアゾリル基の置換基としては、メチル基等の C_{1-6} アルキル基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいベンゾチアゾリル基の置換基としては、メチル基等の C_{1-6} アルキル基を好適に挙げることができる。

R^{12a} の、置換されてもよいイソキノリル基、シンノリニル基、フタラジニル基、キノキサリニル基およびベンゾフラニル基は、置換されていないものも好ましい。

R^{12a} の、置換されてもよいカルバモイル基の置換基としては、ピリジル基等の複素環式基を好適に挙げることができる。

[0156] X^{2a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい2価の脂

環式炭化水素基または置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基であり、好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基であり、より好ましくは、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基である。

[0157] X^{2a} が、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基である場合、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基は、好ましくは、メチレン基、エチレン基またはトリメチレン基であり、より好ましくは、トリメチレン基である。

置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基の C_{1-6} アルキレン基の置換基は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、更に好ましくは、メチル基またはエチル基であり、特に好ましくは、メチル基である。なお、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基は、置換されていない C_{1-6} アルキレン基が好ましい。

[0158] X^{2a} が、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である場合、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基の2価の脂環式炭化水素基は、好ましくは、シクロブチレン基、シクロペンチレン基またはシクロヘキシレン基であり、より好ましくは、シクロブチレン基またはシクロヘキシレン基であり、更に好ましくは、シクロブチレン基である。

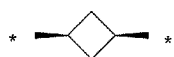
ここで、シクロブチレン基は、好ましくは、

[化29]



(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

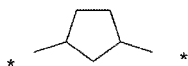
[化30]



(式中、*は結合位置である。)である。

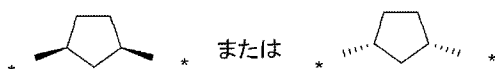
シクロペンチレン基は、好ましくは、

[化31]



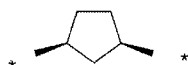
(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

[化32]



(式中、*は結合位置である。)であり、より好ましくは、

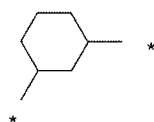
[化33]



(式中、*は結合位置である。)である。

シクロヘキシレン基は好ましくは、

[化34]



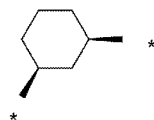
(式中、*は結合位置である。)であり、このうち、好ましくは、

[化35]



(式中、*は結合位置である。)であり、より好ましくは、

[化36]



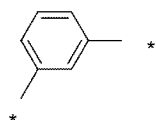
(式中、*は結合位置である。)である。

なお、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基は、置換されていない2価の脂環式炭化水素基が好ましい。

[0159] X^{2a} が、置換されてもよい芳香族炭化水素基である場合、置換されてもよい芳香族炭化水素基の芳香族炭化水素基は、好ましくは、フェニレン基である。

ここで、フェニレン基は、好ましくは、

[化37]



(式中、*は結合位置である。)である。

[0160] X^{2a} が、置換されてもよい芳香族炭化水素基である場合、置換されてもよい芳香族炭化水素基の置換基は、好ましくは、ハロゲン原子；ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基；または：ハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。

ここで、ハロゲン原子としては、好ましくは、フッ素原子または塩素原子であり、より好ましくは、フッ素原子である。

C_{1-6} アルキル基としては、好ましくは、 C_{1-3} アルキル基であり、より好ましくは、メチル基またはエチル基であり、更に好ましくはメチル基である。

C_{1-6} アルコキシ基としては、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基またはエトキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基である。

なお、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基は、置換されていない2価の芳香族炭化水素基が好ましい。

[0161] X^{3a} は、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ (式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。)であり、好ましくは、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基である。

ここで、 C_{2-6} アルキニレン基は、好ましくは、エチニレン基であり、 $N(R^{22})-C(=O)$ (式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。)の R^{22}

は、好ましくは、水素原子である。

なお、置換されてもよいC₂₋₆アルキニレン基は、置換されていないC₂₋₆アルキニレン基が好ましい。

[0162] 本発明化合物の中で、好ましい化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

・ (S, E) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [化合物番号2 - 12]

・ (S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [化合物番号3 - 1]

・ (E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [化合物番号3 - 4]

・ (S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジエチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [化合物番号4 - 8]

・ (S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) プロピル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [化合物番号5 - 1]

・ (S, E) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 2 - (イソキノリン - 6 - イルアミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド [

化合物番号6 - 9]

・ (S, E) - 2 - (シンノリン-6-イルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド[化合物番号6 - 11]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7 - 1]

・ (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7 - 3]

・ (S, E) - 4 - ((5 - (5 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド) プロパンアミド) - 1-ペンチン-1-イル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド[化合物番号7 - 4]

・ (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7 - 5]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 2-オキソエチル) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7 - 8]

・ (E) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 2-オキソエチル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-

2-ブテンアミド[化合物番号7-9]

・ (S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((5-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7-17]

・ (S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((5-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7-20]

・ (S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((5-(2-(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7-21]

・ (S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((5-(2-(6-フルオロピリジン-3-イル)アミノ)-4-(4-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7-22]

・ (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(2-((5-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号7-24]

・ (S, E)-N-(5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号7-33]

・ (S, E)-N-(1-((5-(4-(シクロプロピルアミノ)-2-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル

) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)
- 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号7 - 4
2]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - フルオロプロ
ピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ
) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合
物番号7 - 56]

・ (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ
) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 -
イル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 -
(ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号7 - 62]

・ (2 S, 4 R) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイ
ル) - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロ
ピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - ヒ
ドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号7 - 66]

・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイ
ル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ
) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イ
ル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号7 - 72]

・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイ
ル) - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチ
ルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - メト
キシピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号7 - 73]

・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイ
ル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ
) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イ
ル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号7 - 80]

- ・ (2 S, 4 R) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 7 - 81]
- ・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 7 - 82]
- ・ (2 S, 4 R) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 7 - 83]
- ・ (S, E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アゼチジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 7 - 86]
- ・ (2 S, 4 S) - N - (5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 7 - 87]
- ・ (E) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号 7 - 88]
- ・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号 8 - 1]

・ (S, E) - 4 - ((5 - ((3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) エチニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド[化合物番号8 - 2]

・ (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 1]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 12]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 13]

・ (S, E) - N - (1 - ((5 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ((2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 15]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 30]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (4 - ((3 - メトキシプロピル) アミノ) - 2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 31]

号9 - 31]

・ (S, E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (4 - ((3 - メトキシプロピル) アミノ) - 2 - ((メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号9 - 32]

・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (4 - ((3 - メトキシプロピル) アミノ) - 2 - ((メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号9 - 34]

・ (S, E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号9 - 35]

・ (2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド[化合物番号9 - 37]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号9 - 38]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号10 - 3]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) -

4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-5]

・ (E) -4-(ジメチルアミノ) -N-(2-(5-(2-(4-フルオロフェニル) アミノ) -4-(3-フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -2-オキソエチル) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-21]

・ (S, E) -N-(1-(5-(2-(4-シアノフェニル) アミノ) -4-(シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-25]

・ (S, E) -N-(1-(5-(2-(4-シアノフェニル) アミノ) -4-(3-フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-29]

・ (S, E) -4-(ジメチルアミノ)) -N-(1-(5-(4-(エチルアミノ) -2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-53]

・ (S, E) -N-(1-(5-(4-(シクロプロピルアミノ) -2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)) -N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号10-54]

・ (S, E) -4-(ジメチルアミノ)) -N-メチル-N-(1-(5-(2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ) -4-(メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -2-ブテンアミド[化合物番号10-

56]

・ (S, E) - N - (5 - (2 - ((1H-インダゾール-5-イル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2-ブテノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号10-66]

・ (S, E) - N - (5 - (2 - ((1H-インダゾール-5-イル) アミノ) - 4 - (エチルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2-ブテノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号10-67]

・ (S, E) - N - (5 - (2 - ((1H-インダゾール-5-イル) アミノ) - 4 - ((3-メトキシプロピル) アミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2-ブテノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号10-68]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - ((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13-1]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - ((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13-8]

・ (E) - N - ((S) - 1 - ((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((4-シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13-9]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - ((1S, 3R

) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 13]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 14]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 15]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロ-4-メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 16]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 19]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン-2-イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル-2-ブテンアミド[化合物番号13 - 20]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1S*, 3R

*) - 3 - ((2 - ((2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号14 - 4]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((2 - メトキシピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号14 - 6]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号15 - 5]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S*, 3 R*) - 3 - ((2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号15 - 8]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S*, 3 R*) - 3 - ((4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号15 - 9]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S*, 3 R*) - 3 - ((4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド[化合物番号15 - 10]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号15 - 13]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号15 - 14]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - メトキシプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号15 - 15]

・ (E) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - メトキシプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号15 - 16]

・ (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1 S, 3 R) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド [化合物番号21 - 32]

・ (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - N - (1 - ((5 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オ

キソプロパン-2-イル)-2-ブテンアミド[化合物番号22-1]

・ (S, E)-N-(1-((5-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド[化合物番号22-6]

・ (S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号22-31]

・ (S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号22-43]

・ (S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号22-44]

・ (S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-(1-((5-(2-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-ブテンアミド[化合物番号22-51]

・ (S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド[化合物番号22-56]

・ (S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(

5 - (2 - ((3 - メトキシ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド [化合物番号 22 - 57]

[0163] 一般式 [1] の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらの異性体を包含し、無水物、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

[0164] 本発明の一般式 [1] の化合物は、優れた FLT3 阻害活性を有し、FLT3 に関連する疾患または状態の処置に有用である。なお、処置は、予防または治療などを意味する。

予防は、発症の阻害、発症リスクの低減、発症の遅延等を意味する。

治療は、対象となる疾患または状態の改善または進行の抑制（維持または遅延）などを意味する。

FLT3 に関連する疾患または状態は、FLT3 を阻害することにより処置可能なあらゆる疾患または状態を意味する。たとえば、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、骨髄異形成症候群（MDS）および骨髄増殖性疾患（MPD）が挙げられ、AMLおよびAPLが好ましく、AMLがより好ましい。

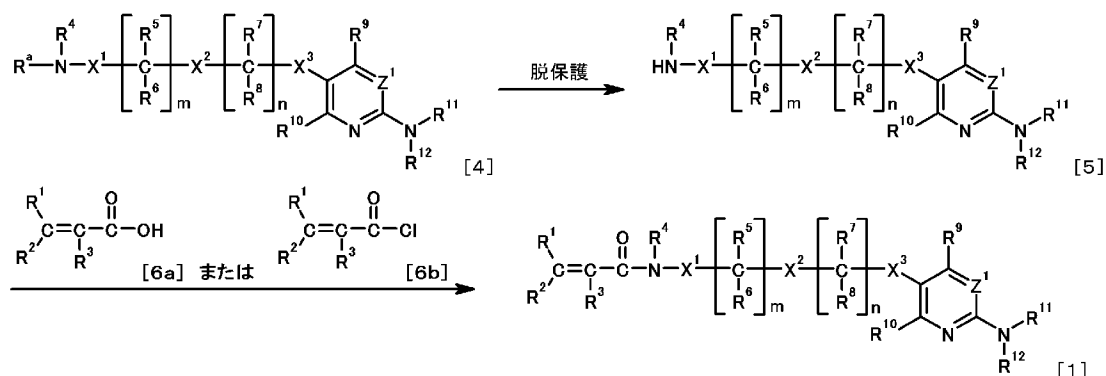
[0165] また、本発明の一般式 [1] の化合物は、FLT3 関連疾患の予防または治療のために有用な化合物を探索するための、シード化合物、リード化合物または中間体として有用である。

[0166] 次に本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法に従い、製造することができる。

[0167] [製造法 1]

[化38]



「式中、 R^a は、アミノ保護基またはイミノ保護基を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0168] (1-1)

一般式 [5] の化合物は、一般式 [4] の化合物を脱保護することにより製造することができる。

この反応は、たとえば、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696～926頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法により行うことができる。

[0169] (1-2)

一般式 [6a] の化合物として、たとえば、クロトン酸および4-ジメチルアミノクロトン酸などが知られている。

一般式 [1] の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、塩基の存在下、一般式 [5] の化合物を一般式 [6a] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、たとえば、ケミカル・レビューズ (Chemical Reviews)、第9巻、2243頁、1997年、ケミカル・シンセシス・オブ・ナチュラル・プロダク

ツ・ペプチド：カップリング・メソッド・フォー・ザ・インコーポレーション・オブ・ノンコードド・アミノ・アシッド・インツ・ペプチド (Chemical Synthesis of Natural Product Peptides : Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides) またはテトラヘドロン (Tetrahedron) 2004年、第60巻、2447頁、リーセント・デベロプメント・オブ・ペプチド・カップリング・リージェント・イン・オーガニック・シンセシス (Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis) に記載の方法により行うことができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類が挙げられ、N，N-ジメチルホルムアミドがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔5〕の化合物に対して、1～500倍量 (v/w) であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

[0170] この反応に使用される縮合剤としては、たとえば、N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどのカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾールなどのカルボニル類；ジフェニルホスホリルアジドなどの酸アジド類；ジエチルホスホリルシアニドなどの酸シアニド類；2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1，2-ジヒドロキノリン；O-ベンゾトリアゾール-1-イル-1，1，3，3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスフェートならびにO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1，1，3，3

ーテトラメチルウロニウム＝ヘキサフルオロホスフェートなどが挙げられる。

この反応に使用される酸ハロゲン化物としては、たとえば、塩化アセチルおよびトリフルオロアセチルクロリドなどのカルボン酸ハロゲン化物類；塩化メタンスルホニルおよび塩化トシルなどのスルホン酸ハロゲン化物類；クロロギ酸エチルおよびクロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類などが挙げられる。

一般式〔6 a〕の化合物の使用量は、特に限定されないが、一般式〔5〕の化合物に対して、1～10倍量（v/w）であればよい。

この反応は、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で30分間～48時間実施すればよい。

[0171] (1-3)

一般式〔6 b〕の化合物として、たとえば、アクリル酸クロリドなどが知られている。

一般式〔1〕の化合物は、塩基の存在下、一般式〔5〕の化合物を一般式〔6 b〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

一般式〔6 b〕の化合物は、一般式〔6 a〕の化合物をチオニルクロリドまたはオキサリルクロリドなどと反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、芳香族炭化水素類およびアセトニトリルが挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類が挙げられ、N，N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔5〕の化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられ

る。

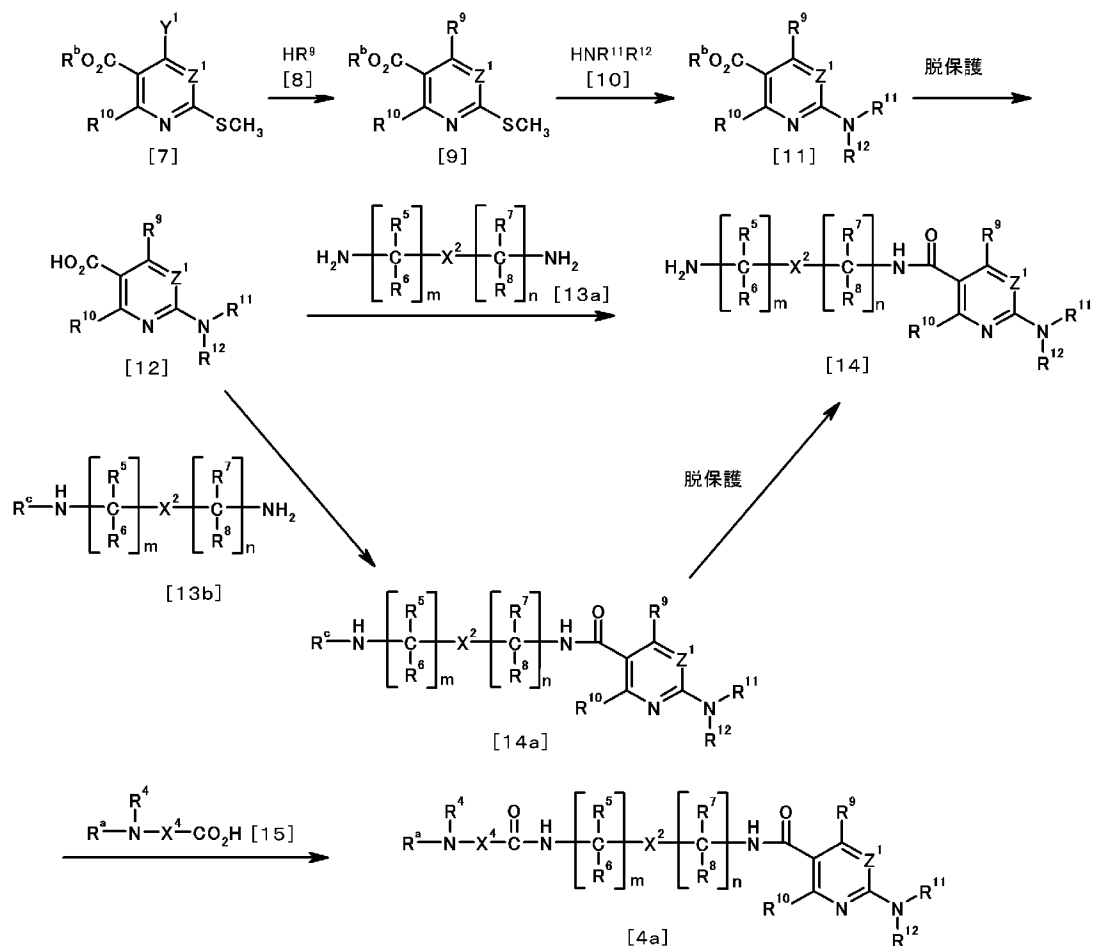
塩基の使用量は、一般式〔5〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で30分間～48時間実施すればよい。

[0172] 次に本発明化合物の製造の原料である一般式〔4〕の化合物の製造法について説明する。

[0173] 〔製造法2〕

[化39]



「式中、 R^{b} は、カルボキシ保護基を； R^{c} は、アミノ保護基を； Y^1 は、脱離基を； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{a} 、 X^2 、 X^4 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0174] (2-1)

一般式〔7〕の化合物として、たとえば、4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルなどが知られている。

一般式〔8〕の化合物として、たとえば、プロピルアミンなどが知られている。

一般式〔9〕の化合物は、塩基の存在下、一般式〔7〕の化合物を一般式〔8〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、テトラヒドロフランがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔7〕の化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

一般式〔8〕の化合物の使用量は、一般式〔7〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔7〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0175] (2-2)

一般式〔10〕の化合物として、たとえば、4-(2-アミノエチル)ピリジンおよび4-アミノベンズアミドなどが知られている。

一般式〔11〕の化合物は、一般式〔9〕の化合物を過酸により酸化した後、塩基の存在下、一般式〔10〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類が挙げられ、N-メチルピロリドンがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔9〕の化合物に対して、1～500倍量（v/w）であればよい。

この反応に使用される過酸としては、過酸化水素、過酢酸およびメタクロロ過安息香酸が挙げられ、メタクロロ過安息香酸がより好ましい。

過酸の使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

一般式〔10〕の化合物の使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して、1～50倍モル、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

この反応は、-30～150℃、好ましくは0～100℃で30分間～48時間実施すればよい。

[0176] (2-3)

一般式〔12〕の化合物は、一般式〔11〕の化合物を脱保護することにより製造することができる。

この反応は、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第533～643頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法により行うことができる。

[0177] (2-4)

一般式 [13a] の化合物として、たとえば、1, 3-フェニレンジアミン、1, 3-シクロヘキサンジアミンおよび1, 3-ジアミノペンタンなどが知られている。

一般式 [14] の化合物は、縮合剤の存在下、一般式 [12] の化合物を一般式 [13a] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法 (1-2) に準じて行えばよい。

[0178] (2-5)

一般式 [13b] の化合物として、たとえば、N-Boc-1, 3-プロパンジアミンおよび1-ベンジル-3-アミノピロリジンなどが知られている。

また、一般式 [13b] の化合物は、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第696~926頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法に準じて、一般式 [13a] の化合物から製造することができる。

一般式 [14] の化合物は、縮合剤の存在下、一般式 [12] の化合物を一般式 [13b] の化合物と反応させた後、脱保護することによっても製造することができる。

この反応は、製造法 (1-2) および製造法 (1-1) に準じて行えばよい。

[0179] (2-6)

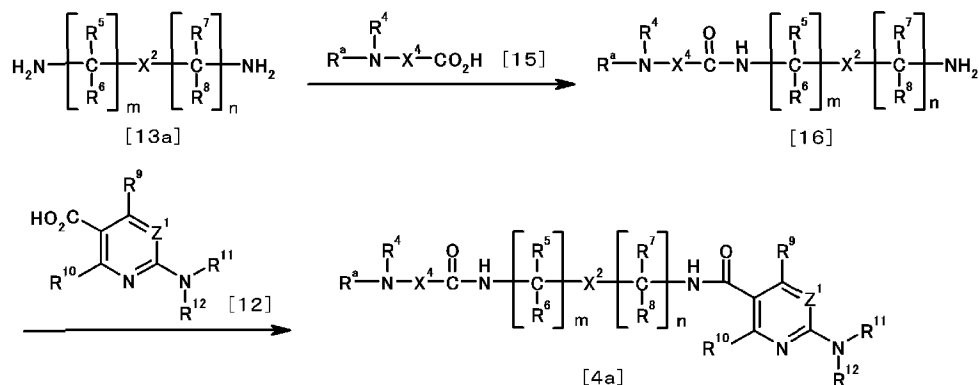
一般式 [15] の化合物として、たとえば、N-Boc-L-アラニンなどが知られている。

一般式 [4a] の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、一般式 [14] の化合物を一般式 [15] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法 (1-2) に準じて行えばよい。

[0180] [製造法3]

[化40]



「式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 X^2 、 X^4 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0181] (3-1)

一般式[16]の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、一般式[13a]の化合物を一般式[15]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(1-2)に準じて行えばよい。

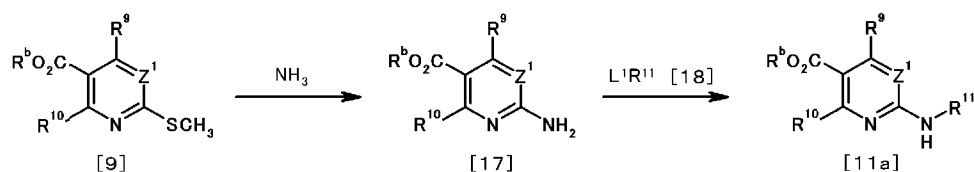
[0182] (3-2)

一般式[4a]の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、一般式[16]の化合物を一般式[12]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(1-2)に準じて行えばよい。

[0183] [製造法4]

[化41]



「式中、 L^1 は、脱離基を； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^b および Z^1 は、前記と同様の意味を有する。」

[0184] (4-1)

一般式〔17〕の化合物は、一般式〔9〕の化合物を過酸により酸化した後、アンモニアと反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法（2-2）に準じて行えばよい。

[0185] (4-2)

一般式〔18〕の化合物として、たとえば、4-ブロモベンゾニトリルなどが知られている。

一般式〔11a〕の化合物は、パラジウム触媒の存在下、配位子の存在下、塩基の存在下、一般式〔17〕の化合物を一般式〔18〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、エーテル類が挙げられ、1,4-ジオキサンがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔17〕の化合物に対して、1~500倍量（v/w）であればよい。

触媒の使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して0.001~2倍モル、好ましくは0.01~0.5倍モルであればよい。

配位子の使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して0.001~2倍モル、好ましくは、0.01~0.5倍モルであればよい。

この反応に用いられる塩基としては、無機塩基または有機塩基が挙げられる。

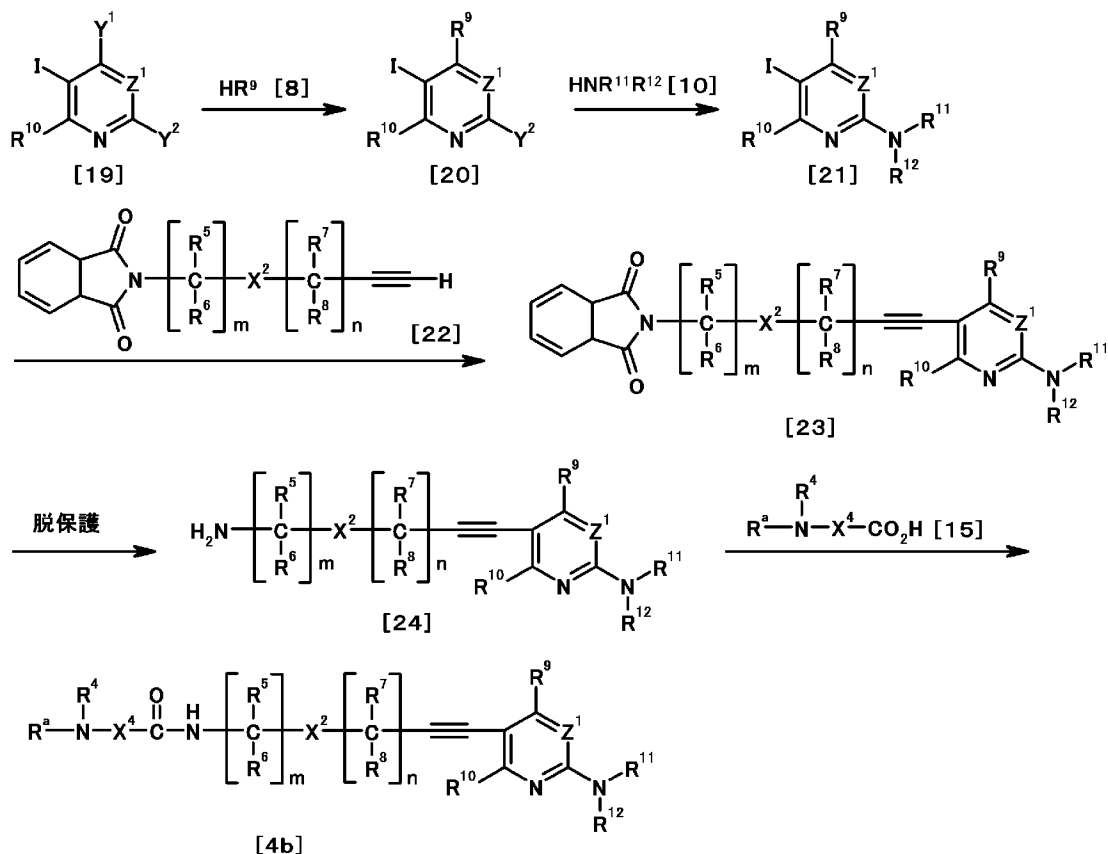
塩基の使用量は、一般式〔17〕の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~150℃、好ましくは20~120℃で30分間~48時間実施すればよい。

この反応は、マイクロウェーブ反応装置を用いてもよい。

[0186] [製造法 5]

[化42]



「式中、 Y^2 は、脱離基を； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 X^2 、 X^4 、 Y^1 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0187] (5-1)

一般式 [20] の化合物は、一般式 [19] の化合物を一般式 [8] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法 (2-1) に準じて行えばよい。

[0188] (5-2)

一般式 [21] の化合物は、一般式 [20] の化合物を一般式 [10] の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エス

テル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類が挙げられ、N-メチルピロリドンがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔20〕の化合物に対して、1~500倍量（v/w）であればよい。

一般式〔10〕の化合物の使用量は、一般式〔20〕の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応には、プロトン酸を用いることが好ましい。

プロトン酸としては、カンファースルホン酸が好ましい。

プロトン酸の使用量は、一般式〔20〕の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

この反応は、-30~150℃、好ましくは0~100℃で30分間~48時間実施すればよい。

[0189] (5-3)

一般式〔23〕の化合物は、パラジウム触媒の存在下、銅塩の存在下、塩基の存在下、一般式〔21〕の化合物を一般式〔22〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、ハロゲン炭化水素類、エーテル類、エステル類、アミド類、ニトリル類、スルホキシド類および芳香族炭化水素類が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。

好ましい溶媒としては、アミド類が挙げられ、N, N-ジメチルホルムアミドがより好ましい。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、一般式〔21〕の化合物に対して、1~500倍量（v/w）であればよい。

一般式〔22〕の化合物の使用量は、一般式〔21〕の化合物に対して、1~50倍モル、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

触媒の使用量は、一般式〔21〕の化合物に対して0.0001～2倍モル、好ましくは0.001～0.2倍モルであればよい。

この反応に使用される銅塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）および酢酸銅（II）が挙げられる。

銅塩の使用量は、一般式〔21〕の化合物に対して0.0001～2倍モル、好ましくは0.001～0.2倍モルであればよい。

この反応に使用される塩基としては、有機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式〔21〕の化合物に対して0.1～50倍モル、好ましくは1～10倍モルであればよい。

この反応は、 $-30\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ で30分間～48時間実施すればよい。

[0190] (5-4)

一般式〔24〕の化合物は、一般式〔23〕の化合物を脱保護することにより製造することができる。

この反応は、T. W. グリーン (T.W. Greene) ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第4版、第790～793頁、2007年、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社 (John Wiley & Sons, INC.) に記載の方法により行うことができる。

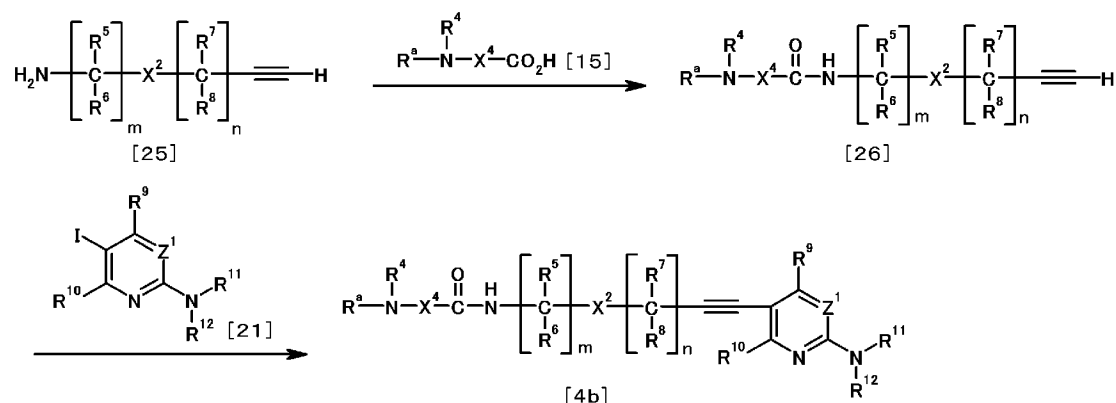
[0191] (5-5)

一般式〔4b〕の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、一般式〔24〕の化合物を一般式〔15〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法（1-2）に準じて行えばよい。

[0192] [製造法6]

[化43]



「式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^a 、 X^2 、 X^4 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0193] (6-1)

一般式[26]の化合物は、縮合剤または酸ハロゲン化物の存在下、一般式[25]の化合物を一般式[15]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(1-2)に準じて行えばよい。

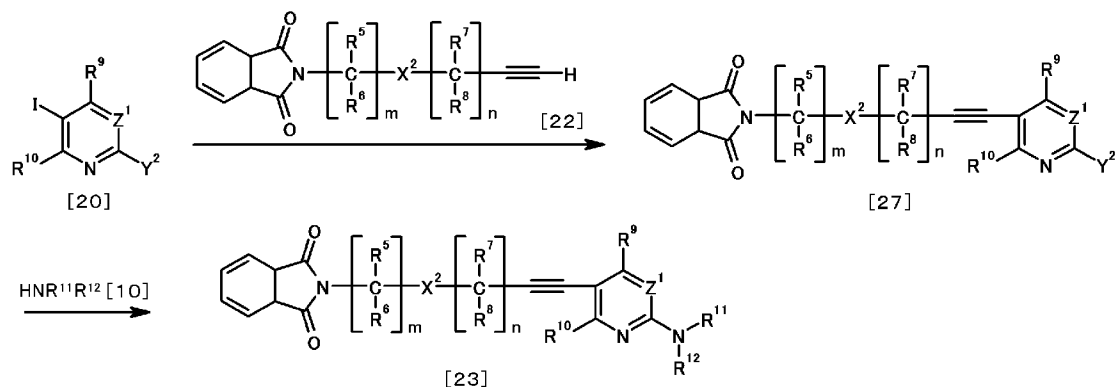
[0194] (6-2)

一般式[4b]の化合物は、一般式[26]の化合物を一般式[21]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(5-3)に準じて行えばよい。

[0195] [製造法7]

[化44]



「式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 X^2 、 Y^2 、 Z^1 、 m および n は、前記と同様の意味を有する。」

[0196] (7-1)

一般式〔27〕の化合物は、一般式〔20〕の化合物を一般式〔22〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(5-3)に準じて行えばよい。

[0197] (7-2)

一般式〔23〕の化合物は、一般式〔27〕の化合物を一般式〔10〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法(5-2)に準じて行えばよい。

[0198] 上記した製造法で使用される化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができる。

また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶が存在する場合、これらの溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

[0199] 上記した製造法で使用される化合物において、たとえば、アミノ基、ヒドロキシル基またはカルボキシル基などを有している化合物は、予めこれらの基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

[0200] 上記した製造法で得られる化合物は、たとえば、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの公知の反応に付すことにより、または、それらの反応を適宜組み合わせることにより、他の化合物に誘導することができる。

[0201] 本発明化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体、希釈剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁化剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などの医薬品添加物、並びに他の有効成分を適宜混合してもよい。これらは常法に従い、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤

、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）投与により、1日、0.01～1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

[0202] 次に本発明の代表的化合物の有用性を以下の試験例で説明する。

[0203] 試験例1 FLT3阻害試験

本発明化合物のFLT3阻害試験は、以下に記載の方法に従って行った。

FLT3酵素阻害試験には、バキュロウィルス発現システムを用いて産生されたグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）融合ヒトFLT3蛋白質（細胞内領域564-993aa）（Carna Biosciences社）を用いた。

FLT3蛋白質と所定の濃度の試験化合物を含む9μL反応液（1.2μg FLT3、100mM HEPES、10mM MgCl₂、25mM NaCl、0.01% BSA、1mM DTT、pH7.5）を15分間25℃で静置した。その後、基質ペプチドBiotin-AAA-AEEEEYFELVAKKK（東レ社）3μL（終濃度0.25μM）、ATP（Sigma-Aldrich社）3μL（終濃度50μM）をそれぞれ添加し、2分間振盪後、更に30分間25℃で静置して酵素反応を行った。

その後、Streptavidin-Xlent（Cisbio社）とMabPT66-K（Cisbio社）を含む酵素反応停止液（5μg/mL Streptavidin、0.19μg/mL PT66-K、30mM HEPES（pH7.0）、150mM KF、75mM EDTA、0.15% BSA、0.075% Tween20）30μLを添加し、酵素反応を停止させると同時に、室温で1時間静置することにより抗原抗体反応を行った。その後、Envision（Perkin Elmer社）を用いて615nm、665nmの時間分解蛍光を測定し、基質ペプチドのリン酸化を測定した。

[0204] 試験例2 白血病細胞増殖阻害試験

白血病細胞株MV4-11 (ATCC Number: CRL-9591) およびMolm-13 (DSMZ Number: ACC554) を用いて、本発明化合物の白血病細胞増殖阻害試験を行った。

白血病細胞増殖阻害試験は、以下に記載の方法に従って行った。

化合物による増殖阻害を測定する目的で、ホタルルシフェラーゼを使ったATPlite (Perkin Elmer) 試薬を用い、全細胞ATP濃度を基にして全細胞数を定量化した。Molm-13またはMV4-11細胞をペニシリン／ストレプトマイシン (penn/strep)、FBSを10%入れておいたRPMI培地に入れ、 2×10^5 個/mlとなるように調整し、96ウエルプレート (Corning社) にウエル1個当たり50 μ Lずつ (10,000個) 細胞を播種した。

前記細胞に化合物の段階希釈液または0.1%DMSO (溶媒対照) 50 μ Lを加えた後、前記細胞を標準的細胞増殖条件 (37°C, 5% CO₂) 下で72時間培養増殖させた。全細胞増殖を測定する目的で、ATPliteの使用説明書に従い、各ウエルに等しい体積のATPlite反応液を加えた後、発光カウント数 (相対的光単位, RLU) を定量した。

増殖阻害に関するGI₅₀値は、培養72時間後のDMSO溶媒対照が示したRLUシグナルを0%阻害として定義し、そのDMSO溶媒対照における全細胞増殖の50%阻害をもたらす化合物液濃度に相当する。各データ点は、二重複サンプルにより得られた。GI₅₀値は、XLfitソフトウェアを用い、シグモイド用量反応式による非線形回帰適合 (Fit Model (205)) によって算出された。

結果を以下に示す。

[0205] [表1]

	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
IC50	評価	評価	評価
0.01 μ M未満	+++	+++	+++
0.01~0.1 μ M	++	++	++
0.1~1 μ M	+	+	+
1 μ M以上	-	-	-

[0206] [表2]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
1-1	+++	++	++
1-2	+++	+++	++
1-3	+++	+++	+++
1-4	+++	+++	++
1-5	++	++	++
1-6	+++	++	++
1-7	+++	++	+++
1-8	+++	+++	++
1-9	+++	+++	++
1-10	+++	+++	+++
1-11	+++	++	++
1-12	+++	+++	++
2-1	+++	++	++
2-2	+++	++	++
2-3	+++	++	++
2-4	+++	+++	++
2-5	+++	++	++
2-6	++	++	++
2-7	+++	++	+
2-8	+++	++	++
2-9	+++	+++	+++
2-10	+++	+	+
2-11	+++	++	++
2-12	+++	+++	+++
2-13	+++	++	++
2-14	+++	++	++
2-15	+++	+	+
2-16	+++	++	+
2-17	++	+	+
2-18	++	-	-
2-19	++	-	-
2-20	+++	++	++
2-21	++	++	++
2-23	+++	++	+++
2-24	+++	++	++
2-25	++	+	+
2-26	++	+	+
2-27	++	+	+
2-28	+	+	+
2-29	++	+	+
3-1	+++	+++	+++
3-2	+++	++	++
3-3	+++	++	++
3-4	+++	+++	+++
3-6	+++	+	-
3-7	+++	++	++

[0207]

[表3]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
3-8	+++	++	++
3-9	+++	++	++
3-10	+++	+	+
3-11	+++	+++	++
3-12	+++	++	++
3-13	+++	++	++
3-15	+++	+	+
3-17	+++	+	-
3-18	+++	-	-
3-19	+++	++	+
3-20	+++	++	+
3-21	+++	+	+
3-24	+++	++	+
3-25	+++	++	+
3-27	+++	++	++
3-28	+++	+	+
3-29	+++	++	++
3-30	+++	+++	++
3-31	+++	+	+
4-1	+++	++	++
4-2	+++	+++	+++
4-3	+++	+++	+++
4-4	+++	+++	+++
4-5	+++	+++	+++
4-7	+++	+++	+++
4-8	+++	+++	+++
4-9	+++	+++	+++
4-10	+++	+++	+++
4-13	+++	++	++
4-14	+++	+++	+++
4-15	+++	++	+
5-1	+++	+++	+++
5-2	+++	++	++
5-3	+++	++	++
5-4	+++	+	+
5-5	+++	++	++
6-1	+++	+++	++
6-2	++	++	+
6-3	+++	++	++
6-4	+++	+++	+++
6-5	+++	++	++
6-6	+++	+++	+++
6-7	+++	++	++
6-8	+++	+++	+++
6-9	+++	+++	+++
6-10A	+++	++	+
6-10B	+++	+++	+++
6-11	+++	+++	+++

[0208] [表4]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
6-12	+++	++	+
6-13	+++	+	+
6-14	+++	+++	++
6-15	+++	+	+
6-16	++	+	++
6-17	++	+	+
6-18	+++	++	++
6-19	++	++	++
6-21	++	+	+
6-23	++	+	+
7-1	+++	+++	+++
7-2	+++	+++	+++
7-3	+++	+++	+++
7-4	+++	+++	+++
7-5	+++	+++	+++
7-6	+++	++	++
7-7	+++	+++	+++
7-8	+++	+++	+++
7-9	+++	+++	+++
7-10	+++	++	++
7-11	+++	++	++
7-12	++	+	+
7-14	+++	+++	++
7-15	++	+++	+++
7-16	++	+++	+++
7-17	+++	+++	+++
7-18	+++	++	++
7-19	+++	+++	+++
7-20	+++	+++	+++
7-21	+++	+++	+++
7-22	+++	+++	+++
7-23	+++	+++	++
7-24	+++	+++	+++
7-25	+++	+++	++
7-27	+++	++	+++
7-28	+++	+++	+++
7-29	+++	++	+
7-31	+++	+++	+++
7-32	+++	+++	+++
7-33	+++	+++	+++
7-34	+++	+++	+++
7-35	+++	+++	+++
7-36	+++	+++	++
7-37	+++	+++	+++
7-38	+++	++	++
7-39	+++	+++	+++
7-40	+++	+++	+++
7-41	+++	+++	+++

[0209] [表5]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
7-42	+++	+++	+++
7-43	+++	+++	+++
7-44	+++	+++	+++
7-45	+++	+++	+++
7-46	+++	+++	++
7-47	+++	+++	+++
7-48	+++	+++	+++
7-49	+++	+++	+++
7-50	+++	+++	+++
7-51	+++	+++	+++
7-52	+++	+++	+++
7-53	++	+++	+++
7-54	++	+++	+++
7-55	+++	+++	+++
7-56	+++	+++	+++
7-57	+++	+++	+++
7-58	+++	+++	+++
7-59	+++	+++	+++
7-60	+++	+++	+++
7-61	+++	+++	+++
7-62	+++	+++	+++
7-63	+++	+++	+++
7-64	+++	+++	+++
7-65	+++	+++	+++
7-66	+++	+++	+++
7-67	+++	+++	+++
7-68	+++	+++	+++
7-69	+++	+++	+++
7-70	+++	+++	+++
7-71	+++	+++	+++
7-72	+++	+++	+++
7-73	+++	+++	+++
7-74	+++	+++	+++
7-75	+++	+++	+++
7-76	+++	+++	+++
7-77	+++	+++	+++
7-78	+++	+++	++
7-79	+++	+++	+++
7-80	+++	+++	+++
7-81	+++	+++	+++
7-82	+++	+++	+++
7-83	+++	+++	+++
7-84	+++	+++	+++
7-85	+++	+++	+++
7-86	+++	+++	+++
7-87	+++	+++	+++
7-88	+++	+++	+++
7-89	+++	+++	+++

[0210] [表6]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
7-90	+++	+	+
7-91	+++	+	+
7-92	+++	+++	+++
7-93	+++	+++	+++
7-94	++	++	++
7-95	++	-	-
7-96	++	+	-
8-1	+++	+++	+++
8-2	+++	+++	+++
8-3	+++	+++	++
8-4	+++	++	++
8-5	+++	++	++
8-6	+++	+++	+++
8-7	+++	+++	++
8-9	+++	++	++
8-10	+++	+++	++
8-11	+++	+++	+++
8-12	+++	++	++
8-13	+++	++	++
8-14	+++	+++	++
8-15	++	+	+
8-16	++	++	+
8-18	+++	++	++
8-19	+++	++	++
8-20	++	++	+
8-21	++	+	+
8-22	+++	++	++
8-23	+++	++	++
9-1	+++	+++	+++
9-2	+++	++	++
9-3	+++	+++	++
9-4	+++	++	++
9-5	+++	++	++
9-6	+++	+++	+++
9-7	+++	+++	+++
9-8	++	+++	+++
9-9	+++	+++	+++
9-10	+++	+++	+++
9-11	+++	+++	+++
9-12	+++	+++	+++
9-13	+++	+++	+++
9-14	+++	+++	+++
9-15	+++	+++	+++
9-16	+++	+++	+++
9-17	+++	+++	+++
9-18	+++	+++	+++
9-19	+++	+++	+++
9-20	+++	+++	+++

[0211] [表7]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
9-21	+++	+++	++
9-22	+++	+++	++
9-23	++	++	+
9-25	+++	+++	+++
9-26	+++	+++	+++
9-27	+++	+++	+++
9-28	+++	+++	+++
9-29	+++	+++	+++
9-30	+++	+++	+++
9-31	+++	+++	+++
9-32	+++	+++	+++
9-33	+++	+++	+++
9-34	+++	+++	+++
9-35	+++	+++	+++
9-36	+++	+++	+++
9-37	+++	+++	+++
9-38	+++	+++	+++
9-39	+++	+++	+++
9-40	++	++	++
10-1	+++	+++	++
10-2	+++	+++	+++
10-3	+++	+++	+++
10-4	+++	+++	+++
10-5	+++	+++	+++
10-6	+++	+++	+++
10-7	+++	+++	+++
10-8	+++	+++	++
10-9	+++	++	++
10-10	+++	+++	+++
10-11	+++	+++	++
10-12	+++	+++	++
10-13	+++	+++	+++
10-14	+++	+++	+++
10-15	+++	+++	+++
10-16	+++	+++	+++
10-17	+++	+++	++
10-18	+++	+++	+++
10-19	+++	+++	+++
10-20	+++	+++	+++
10-21	+++	+++	+++
10-22	+++	+++	+++
10-23	+++	+++	+++
10-24	+++	+++	+++
10-25	+++	+++	+++
10-26	+++	+++	++
10-27	+++	+++	+++
10-28	+++	+++	++
10-29	+++	+++	+++

[0212] [表8]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
10-30	+++	+++	++
10-31	+++	+++	++
10-32	+++	+++	+++
10-33	+++	+++	+++
10-34	+++	+++	+++
10-35	+++	+++	++
10-36	+++	+++	+++
10-37	+++	+++	+++
10-38	+++	+++	++
10-39	+++	+++	+++
10-40	+++	+++	+++
10-41	+++	+++	+++
10-42	+++	+++	+++
10-43	+++	++	++
10-44	+++	+++	+++
10-45	+++	+++	+++
10-46	+++	+++	+++
10-47	+++	+++	+++
10-48	+++	+++	+++
10-49	+++	+++	+++
10-50	+++	+++	+++
10-51	+++	+++	+++
10-52	+++	+++	+++
10-53	+++	+++	+++
10-54	+++	+++	+++
10-55	+++	+++	+++
10-56	+++	+++	+++
10-57	+++	+++	+++
10-58	+++	+++	+++
10-59	+++	+++	+++
10-60	+++	+++	+++
10-61	+++	+++	+++
10-62	+++	+++	+++
10-63	+++	+++	+++
10-64	+++	+++	+++
10-65	+++	+++	+++
10-66	+++	+++	+++
10-67	+++	+++	+++
10-68	+++	+++	+++
10-69	+++	+++	+++
10-70	+++	+++	+++
10-71	+++	+++	+++
10-72	+++	+++	+++
10-73	+++	+++	+++
10-74	+++	+++	+++
10-75	+++	+++	+++
11-1	++	++	++
11-3	++	+	+

[0213] [表9]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
11-8	+++	++	++
11-9	+++	++	++
11-10	+++	+++	++
11-11	+++	++	++
12-1	+++	+++	+++
12-2	+++	+++	++
12-3	+++	+++	+++
12-5	+++	++	++
12-6	++	++	+
12-9	+++	++	++
12-10	+++	++	+
12-11	++	++	++
12-12	++	++	+++
12-13	+++	+++	+++
12-14	+++	+++	+++
13-1	+++	+++	+++
13-2	+++	++	++
13-3	+++	+++	++
13-4	+++	+++	+++
13-5	+++	+++	+++
13-6	+++	+++	+++
13-7	+++	+++	+++
13-8	+++	+++	+++
13-9	+++	+++	+++
13-10	+++	+++	+++
13-11	+++	+++	+++
13-12	+++	+++	+++
13-13	+++	+++	+++
13-14	+++	+++	+++
13-15	+++	+++	+++
13-16	+++	+++	+++
13-17	+++	+++	+++
13-18	+++	+++	+++
13-19	+++	+++	+++
13-20	+++	+++	+++
13-21	+++	+++	+++
13-22	+++	+++	+++
14-1	+++	+++	+++
14-2	+++	+++	+++
14-3	+++	+++	+++
14-4	+++	+++	+++
14-5	+++	+++	+++
14-6	+++	+++	+++
15-1	+++	+++	+++
15-2	+++	+++	++
15-3	+++	+++	+++
15-4	+++	+++	+++
15-5	+++	+++	+++

[0214] [表10]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
15-6	+++	+++	+++
15-7	+++	+++	+++
15-8	+++	+++	+++
15-9	+++	+++	+++
15-10	+++	+++	+++
15-11	+++	+++	+++
15-12	+++	+++	+++
15-13	+++	+++	+++
15-14	+++	+++	+++
15-15	+++	+++	+++
15-16	+++	+++	+++
16-1	+++	++	+
16-2	+++	++	+
16-3	+++	+	+
17-1	+++	+++	+++
17-2	+++	+++	+++
17-3	+++	++	++
18-1	+++	++	++
18-2	+++	+++	++
19-1	+++	+	+
20-1	++	+++	+++
20-2	++	++	++
20-3	++	+++	+++
20-4	+++	++	++
21-1	+++	+++	+++
21-2	+++	+++	+++
21-3	+++	+++	+++
21-4	+++	+++	++
21-5	+	-	+
21-6	+++	+++	+++
21-7	+++	+++	+++
21-8	++	++	++
21-9	+++	+++	+++
21-10	+++	++	++
21-12	+++	+++	+++
21-13	+++	+++	+++
21-14	+++	++	++
21-15	+++	+++	++
21-16	+++	+++	+++
21-17	+++	+++	++
21-18	++	++	++
21-19	+++	+++	+++
21-20	+++	+++	+++
21-21	+++	+++	+++
21-22	+++	+++	+++
21-27	+++	+++	+++
21-28	+++	+++	+++
21-29	+++	+++	+++

[0215] [表11]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
21-30	+++	+++	+++
21-31	+++	+++	+++
21-32	+++	+++	+++
21-33	+++	+++	+++
21-34	+++	+++	+++
21-35	+++	++	++
21-36	+++	+++	+++
21-37	+++	+++	+++
21-38	+++	+++	+++
21-39	+++	+++	+++
21-40	+++	+++	+++
21-41	+++	+++	+++
21-42	+++	+++	+++
21-43	+++	+++	+++
21-44	+++	++	++
21-45	+++	+++	+++
21-46	+++	+++	+++
21-47	+++	+++	+++
21-48	+++	++	+++
21-49	++	+++	+++
21-50	+++	+++	+++
21-51	+++	+++	+++
21-52	+++	+++	+++
21-53	+++	+++	+++
21-54	++	++	+
21-55	+++	+++	+++
21-56	++	+	+
22-1	+++	+++	+++
22-2	+++	+++	+++
22-3	+++	++	++
22-4	+++	+++	+++
22-5	++	+	++
22-6	+++	+++	+++
22-7	+++	++	++
22-8	+++	+++	++
22-9	+++	++	++
22-10	+++	+++	+++
22-11	+++	+++	+++
22-12	+++	+++	+++
22-13	++	+	++
22-14	+++	+++	+++
22-15	+++	++	++
22-16	++	++	++
22-17	+++	+++	+++
22-18	+++	+++	+++
22-19	+++	+++	+++
22-20	+++	+++	+++
22-22	+++	+++	+++

[0216] [表12]

化合物番号	FLT3(WT) 酵素阻害活性	MV4-11細胞株 増殖抑制効果	MOLM13細胞株 増殖抑制効果
22-23	+++	+++	+++
22-24	++	++	++
22-25	+++	+++	+++
22-26	+++	++	++
22-27	+++	+++	+++
22-28	+++	+++	+++
22-29	+++	+++	+++
22-30	+++	+++	+++
22-31	+++	+++	+++
22-32	+++	+++	+++
22-33	+++	+++	+++
22-36	+++	+++	+++
22-37	+++	+++	+++
22-38	+++	+++	+++
22-39	+++	+++	+++
22-40	+++	+++	+++
22-41	+++	+++	+++
22-42	+++	+++	+++
22-43	+++	+++	+++
22-44	+++	+++	+++
22-45	+++	+++	+++
22-46	+++	+++	+++
22-47	+++	+++	+++
22-50	+++	++	+++
22-51	+++	+++	+++
22-55	+++	+++	+++
22-56	+++	+++	+++
22-57	+++	+++	+++
22-58	+++	+++	+++
22-59	+++	+++	+++
22-60	+++	+++	+++
22-61	+++	+++	+++
22-62	+++	+++	+++
22-63	+++	+++	+++
22-64	+++	+++	+++
22-65	+++	+++	+++
22-66	+++	+++	+++
22-67	+++	+++	+++
22-68	+++	+++	+++

[0217] 本発明化合物は、優れたFLT3阻害活性および白血病細胞株増殖阻害性を有していた。

実施例

[0218] 次に本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるも

のではない。

[0219] 特に記載のない場合、カラムクロマトグラフィーによる精製は、自動精製装置 I S O L E R A (B i o t a g e 社製) を使用した。

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、S N A P K P - S i l C a r t r i d g e (B i o t a g e 社製) を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける担体は、S N A P K P - N H C a r t r i d g e (B i o t a g e 社製) を使用した。

溶離液における混合比は、容量比である。たとえば、「溶離液：75-0%ヘキサン／酢酸エチル」は、75%ヘキサン／25%酢酸エチルの溶離液を最終的に0%ヘキサン／100%酢酸エチルの溶離液へ変化させたことを意味する。

マイクロウェーブ合成装置は、I n i t i a t o r S i x t y (B i o t a g e 社製) を使用した。

フロー式水素化反応装置は、H - C u b e (T h a l e s N a n o 社製) を使用した。

超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) 分取精製装置は、S F C 3 0 システム (W a t e r s 社製) を使用した。

NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、B r u k e r A V 3 0 0 (B r u k e r 社製) を用いて測定し、全 δ 値を p p m で示した。

MSスペクトルは、A C Q U I T Y S Q D L C / M S S y s t e m (W a t e r s 社製) を用いて測定した。

[0220] 各実施例において各略号は、以下の意味を有する。

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

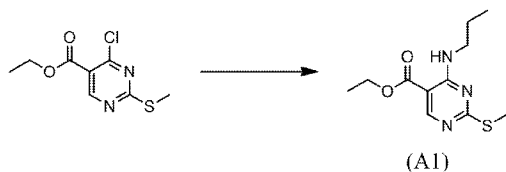
D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

T B S : t e r t - ブチルジメチルシリル

[0221] [実施例 1]

(1)

[化45]

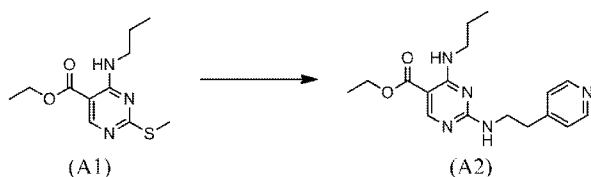


4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル11.6gのテトラヒドロフラン100mL溶液に、氷冷下でトリエチルアミン8.4 mLおよびプロピルアミン5.1 mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、オイル状の2-(メチルチオ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(A1) 11.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.61(1H, s), 8.27(1H, brs), 4.32(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55-3.48(2H, m), 2.53(3H, s), 1.73-1.60(2H, m), 1.37(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)

[0222] (2)

[化46]

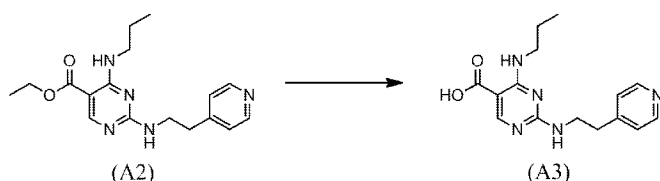


2-(メチルチオ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(A1) 9.0gのN-メチルピロリドン88mL溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸(70-75%wt) 10.8gを少しずつ加え、室温で45分間攪拌した。反応混合物に室温でメタクロロ過安息香酸(70-75%wt) 2.5gを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物のN-メチルピロリドン35mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピル

エチルアミン11.9mLおよび4-(2-アミノエチル)ピリジン6.3mLを加え、100℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水400mLに反応混合物を注ぎ込んだ。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、黄色固体の4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(A2)9.2gを得た。

[0223] (3)

[化47]

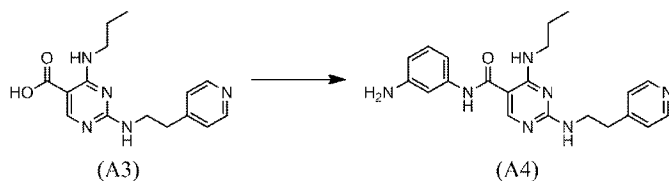


4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル(A2)9.2g、エタノール115mL、テトラヒドロフラン58mLおよび2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液115mLの混合物を、40℃で4時間攪拌した後、さらに60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、12mol/L塩酸水溶液19.5mLを加え(pH5~6)、減圧下で有機溶媒を留去した。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(A3)9.3gを得た。

MS m/z (M-H) : 300.3

[0224] (4)

[化48]



4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(A3)1.12g、1-エチル-3-(3

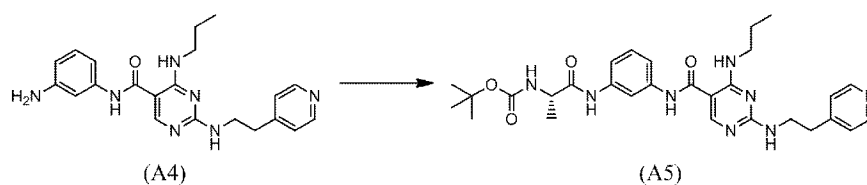
ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩843mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物595mgのN, N-ジメチルホルムアミド20mL懸濁液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン2.0mLを加え、40°Cで2時間攪拌した(反応混合物A)。

1, 3-フェニレンジアミン1.73gのN, N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、室温で前記の反応混合物Aを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体のN-(3-アミノフェニル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(A4)950mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.50(1H, brs), 8.74(1H, brs), 8.56-8.42(3H, m), 7.37(1H, brs), 7.25(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.98-6.88(2H, m), 6.72(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.27(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.02(2H, s), 3.58-3.50(2H, m), 3.44-3.34(2H, m), 2.88(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.62-1.50(2H, m), 0.91(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0225] (5)

[化49]



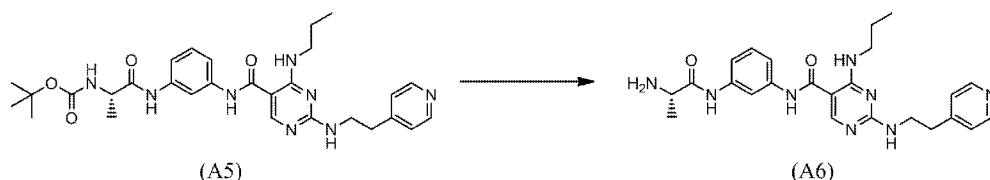
N-Boc-L-アラニン57mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩115mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物81mgに、室温でN, N-ジメチルホルムアミド2mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン153 μL およびN-(3-アミノフェニル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カル

ボキサミド (A 4) 98mgを加え、同温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 98-90% 酢酸エチル/メタノール) で精製し、オイル状の (S) -tert-ブチル (1-オキソ-1-((3-(4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバマート (A 5) 137mgを得た。

MS m/z (M+H) : 563.4

[0226] (6)

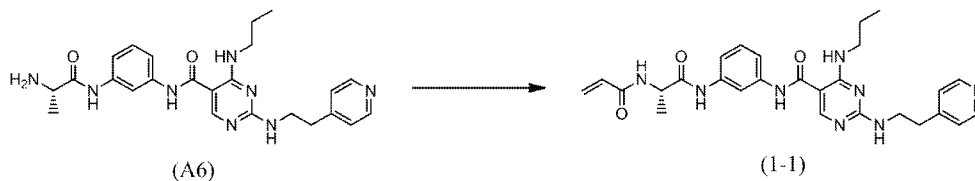
[化50]



(S) -tert-ブチル (1-オキソ-1-((3-(4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバマート (A 5) 137mgのクロロホルム2mL溶液に、室温でトリフルオロ酢酸2mLを加え、同温度で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物を濾取し、減圧下で乾燥させ、白色固体の (S) -N-(3-(2-アミノプロパンアミド)フェニル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (A 6) 75mgを得た。

[0227] (7)

[化51]

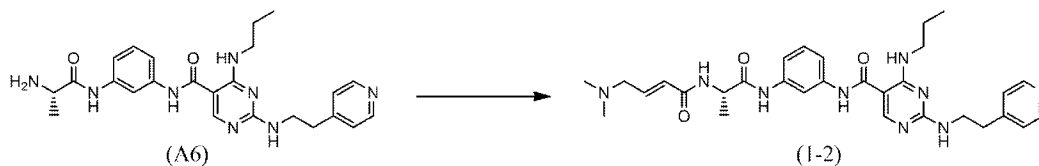


(S) - N - (3 - (2 - アミノプロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (A 6) 23.1mg の N, N - ジメチルホルムアミド 1mL 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 28 μ L およびアクリル酸クロリド 6 μ L を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でアクリル酸クロリド 2 μ L を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体の (S) - N - (3 - (2 - (アクリルアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (1 - 1) 8.9mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.44-8.36 (3H, m), 7.91 (1H, s), 7.36-7.24 (5H, m), 6.36 (1H, dd, $J=17.2, 9.9\text{Hz}$), 6.24 (1H, dd, $J=17.2, 2.6\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$), 4.60-4.52 (1H, m), 3.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46 (2H, brs), 2.99 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72-1.60 (2H, m), 1.46 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0228] (8)

[化52]



(S) - N - (3 - (2 - アミノプロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピ

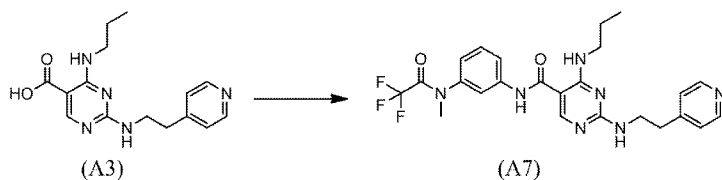
リミジン-5-カルボキサミド (A6) 21mg、4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩16mgおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩38mgのN,N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、室温でトリエチルアミン40 μ Lを加え、50°Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：95%クロロホルム／5%メタノール）で精製し、(S,E)-N-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)プロパンアミド)フェニル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (1-2) 11mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.15(1H, brs), 8.66(1H, brs), 8.50-8.49(2H, m), 8.35-8.32(2H, m), 7.69(1H, brs), 7.42-7.40(1H, m), 7.22-7.19(2H, m), 7.13(2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.89-6.84(2H, m), 6.02(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.50(1H, brs), 4.75(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.72-3.67(2H, m), 3.42(2H, s), 3.03(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.91(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.22(6H, s), 1.66-1.61(2H, m), 1.44(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0229] [実施例 2]

(1)

[化53]



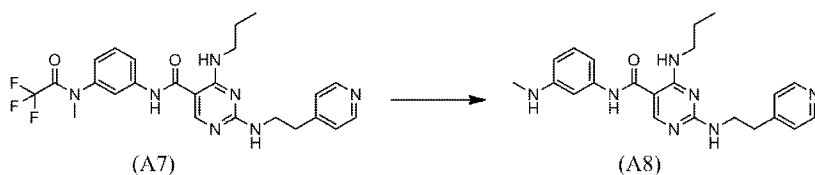
US 6344465 B1に記載の方法に従って合成したN-(3-アミノフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド302mg、4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (A3) 627mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩545mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物377mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド15m

Lおよびトリエチルアミン766 μ Lを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて100℃で40分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルに加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：97-96%酢酸エチル／メタノール）で精製し、4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）-N-（3-（2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド）フェニル）ピリミジン-5-カルボキサミド（A7）186mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.89 (1H, brs), 8.49 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 7.82-7.28 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, brs), 5.35 (1H, brs), 3.75-3.65 (2H, m), 3.48-3.40 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 1.67-1.62 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0230] (2)

[化54]



4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）-N-（3-（2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド）フェニル）ピリミジン-5-カルボキサミド（A7）186mgのメタノール4mLおよび水2mL溶液に、室温で炭酸カリウム92mgを加え、同温度で13時間30分攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、N-（3-（メチルアミノ）フェニル）-4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド（A8）141mgを得た。

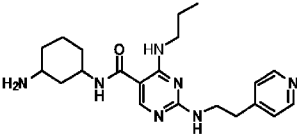
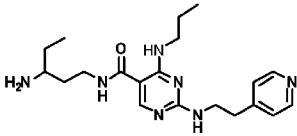
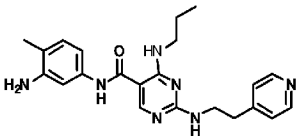
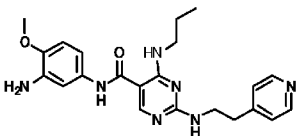
MS m/z ($M-H$): 406.3

[0231] (3)

実施例 1 (4) と同様の手法により、中間体 (A 9) ~ (A 12) を得た

。

[0232] [表13]

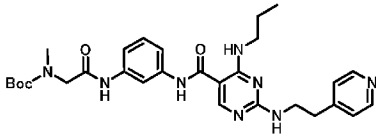
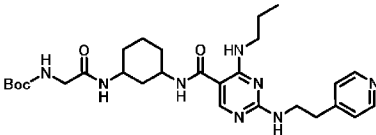
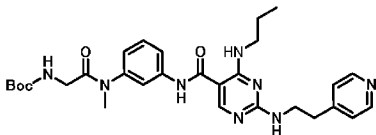
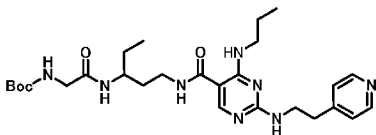
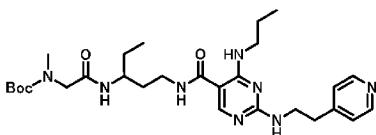
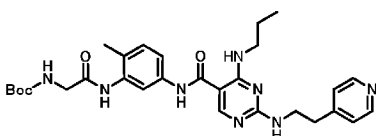
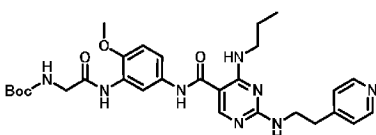
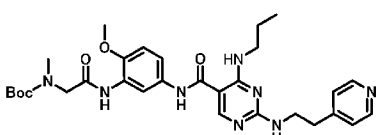
化合物 番号	構造	物性データ
A9		MS m/z (M+H) : 398.3
A10		MS m/z (M+H) : 386.4
A11		MS m/z (M+H) : 406.3
A12		MS m/z (M+H) : 422.2

[0233] (4)

実施例 1 (5) と同様の手法により、中間体 (A 13) ~ (A 20) を得た。

[0234]

[表14]

化合物 番号	構造	物性データ
A13		MS m/z (M+H) : 563.4
A14		MS m/z (M+H) : 555.4
A15		—
A16		MS m/z (M+H) : 543.4
A17		MS m/z (M+H) : 557.5
A18		MS m/z (M+H) : 563.4
A19		—
A20		—

[0235] (5)

実施例1 (6)と同様の手法により、中間体(A21)～(A28)を得た。

[0236]

[表15]

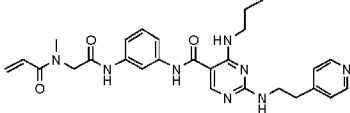
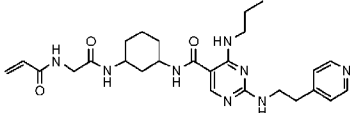
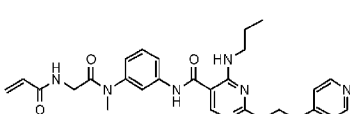
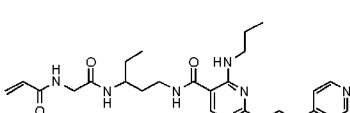
化合物 番号	構造	物性データ
A21		MS m/z (M+H) : 463.3
A22		MS m/z (M+H) : 455.4
A23		—
A24		—
A25		—
A26		—
A27		—
A28		MS m/z (M+H) : 493.3

[0237] [実施例3]

実施例1(7)または実施例1(8)と同様の手法により、化合物(1-3)～(1-12)を得た。

[0238]

[表16]

化合物 番号	構造	物性データ
1-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.52-8.46 (2H, m), 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.44-7.36 (1H, m), 7.25-7.14 (4H, m), 6.63 (1H, dd, $J=16.8, 10.2$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 5.80 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 4.17 (2H, s), 3.68 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.25 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 1.70-1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz).
1-4		$m/z [M+H]^+$ 509.4
1-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.62 (1H, brs), 8.53-8.52 (2H, m), 8.23 (1H, brs), 8.04 (1H, brs), 7.65 (1H, s), 7.48-7.33 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=3.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.24-6.14 (2H, m), 5.63 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 5.46 (1H, brs), 3.88 (2H, d, $J=4.0$ Hz), 3.72-3.70 (2H, m), 3.51-3.40 (2H, m), 3.32 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 1.70-1.66 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz).
1-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.85 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 8.29 (1H, s), 7.38 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 6.92 (1H, brs), 6.57 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=17.0, 2.0$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J=17.0, 10.0$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=10.0, 2.0$ Hz), 5.36 (1H, brs), 4.05 (2H, dd, $J=5.3, 2.6$ Hz), 3.90-3.71 (2H, m), 3.68 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 3.48-3.35 (2H, m), 2.92 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.95-1.80 (1H, m), 1.70-1.35 (5H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 0.90 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

[0239]

[表17]

化合物 番号	構造	物性データ
1-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.86 (1H, brs), 8.51 (2H, dd, $J=4.6, 1.3\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 7.47 (1H, brs), 7.16 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=16.8, 10.2\text{Hz}$), 6.42-6.33 (2H, m), 5.79 (1H, dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$), 5.23 (1H, s), 4.16 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.95 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 3.86-3.77 (2H, m), 3.68 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.41 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 2.94-2.83 (3H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.71-1.31 (5H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
1-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 8.42 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.23 (2H, brs), 7.71 (1H, s), 7.34-7.31 (2H, m), 7.20-7.17 (1H, m), 6.78-6.75 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.16 (1H, s), 3.88 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.47-3.40 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.85 (6H, s), 2.23 (3H, s), 1.68-1.63 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
1-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.70 (1H, brs), 8.52-8.51 (2H, m), 8.42-8.39 (2H, m), 8.33 (1H, brs), 8.27 (1H, brs), 7.52-7.49 (1H, m), 7.14-7.13 (2H, m), 6.94-6.84 (3H, m), 6.05 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.25 (1H, s), 4.15 (2H, brs), 3.86 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.07 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.67-1.62 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
1-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.65 (2H, brs), 8.52 (2H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 8.29-8.25 (2H, m), 7.85 (1H, brs), 7.46 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.00-6.93 (1H, m), 6.84 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.32 (1H, brs), 4.21 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.70-3.68 (2H, m), 3.43 (2H, brs), 3.22 (3H, s), 3.17-3.11 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.66-1.61 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0240]

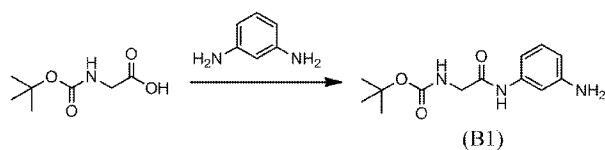
[表18]

1-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.86 (1H, brs), 8.51 (2H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 7.45 (1H, brs), 7.16 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, brs), 6.84 (1H, dt, $J=15.6, 6.1\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 5.50 (1H, brs), 4.04 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.85-3.64 (4H, m), 3.42 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.06 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.92 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 1.91-1.82 (1H, m), 1.71-1.37 (5H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.89 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
1-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.87 (1H, brs), 8.51 (2H, dd, $J=4.6, 1.3\text{Hz}$), 8.33 (1H, s), 7.51 (1H, brs), 7.16 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.49-6.40 (2H, m), 5.35 (1H, brs), 4.16 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.92 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 3.84-3.72 (2H, m), 3.68 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 3.21 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.94-2.79 (3H, m), 2.26 (6H, s), 1.88-1.80 (1H, m), 1.70-1.33 (5H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0241] [実施例4]

(1)

[化55]



N-ボc-グリシン3.50gのN, N-ジメチルアセトアミド20mL溶液に、室温でカルボニルジイミダゾール3.34gを加え、同温度で1時間攪拌した（反応混合物A）。

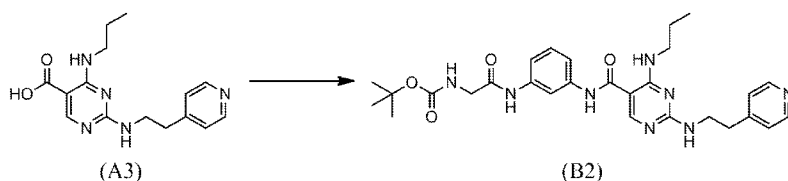
1, 3-フェニレンジアミン3.24gのN, N-ジメチルアセトアミド20mL溶液に、室温で反応混合物Aを滴下し、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オイル状の t e

tert-ブチル (2-((3-アミノフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (B1) 3.20gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.22 (1H, s), 3.90 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.69 (2H, brs), 1.48 (9H, s).

[0242] (2)

[化56]

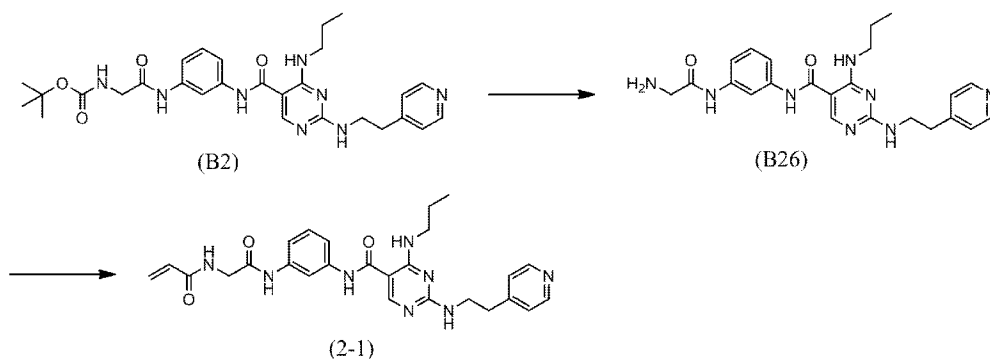


4-((プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (A3) 301mgのN, N-ジメチルホルムアミド3mL懸濁液に、室温で1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩211mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物162mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン511 μL およびtert-ブチル (2-((3-アミノフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (B1) 292mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液を加え、同温度で5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-93%酢酸エチル/メタノール) で精製し、オイル状のtert-ブチル (2-オキソ-2-((3-((4-((プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)エチル)カルバマート (B2) 437mgを得た。

MS m/z ($M-H$): 547.2

[0243] (3)

[化57]

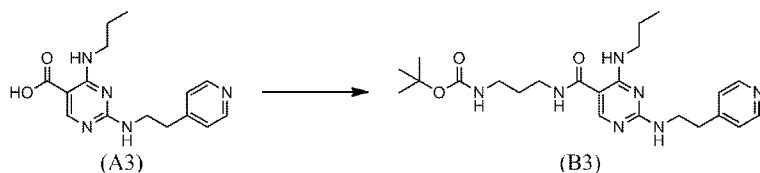


実施例 1 (6) および実施例 1 (7) と同様の手法により、tert-ブチル 4-(4-(2-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)エチル)カルバマート (B2) から N-(3-(2-(アクリルアミド)アセトアミド)フェニル)-4-(4-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (2-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.43 (2H, dd, $J=4.5, 1.5\text{Hz}$), 8.38 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.38-7.21 (5H, m), 6.33 (1H, dd, $J=17.1, 9.8\text{Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=17.1, 2.1\text{Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$), 4.08 (2H, s), 3.78-3.62 (2H, m), 3.57-3.41 (2H, br), 3.01 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.76-1.53 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

[0244] (4)

[化58]



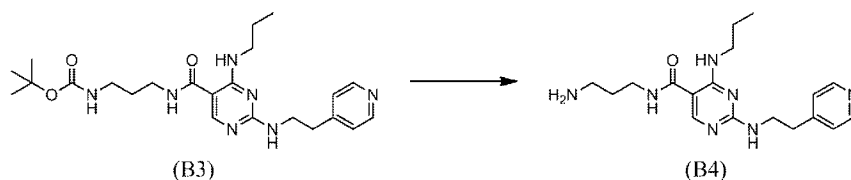
4-(4-(2-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (A3) 452mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 575mg および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 405mg に、室温で N,N-ジメチルホルムアミド 10mL を加え、40℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、N

、N-ジイソプロピルエチルアミン765 μ LおよびN-Boc-1,3-プロパンジアミン330mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-95%酢酸エチル／メタノール）で精製し、白色固体のtert-ブチル（3-（4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）カルバマート（B3）481mgを得た。

MS m/z (M+H) : 458.4

[0245] (5)

[化59]



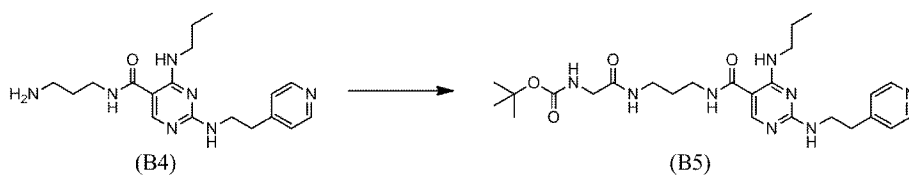
tert-ブチル（3-（4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）カルバマート（B3）281mgのクロロホルム2mL溶液に、室温でトリフルオロ酢酸2mLを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層をクロロホルムで3回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：85-70%酢酸エチル／メタノール）で精製し、白色固体のN-（3-アミノプロピル）-4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド（B4）142mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.89 (1H, brs), 8.51 (2H, dd, J=6.0, 1.5 Hz), 8.09 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.15 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.37 (1H, brs), 3.67 (2H, q, J=6.6 Hz), 3.52-3.41 (4

H, m), 2.91 (4H, t, J=6.6Hz), 1.74-1.59 (6H, m), 0.98 (3H, t, J=7.5Hz).

[0246] (6)

[化60]

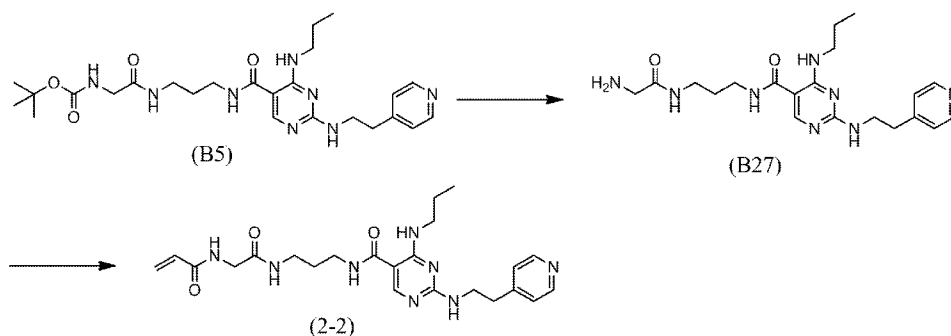


N-(3-アミノプロピル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (B4) 57mg、N-Boc-グリシン44mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩127mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物102mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド2mLおよびトリエチルアミン46 μ Lを加え、同温度で7時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 95-90%酢酸エチル/メタノール) で精製し、アモルファス状のtert-ブチル (2-オキソ-2-((3-(4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)アミノ)エチル)カルバマート (B5) 83mgを得た。

MS m/z (M+H): 515.4

[0247] (7)

[化61]



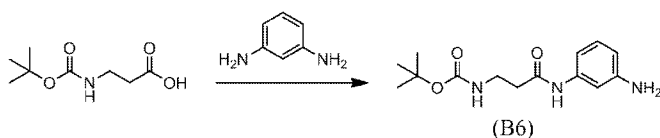
実施例 1 (6) および実施例 1 (7) と同様の手法により、tert-ブチル (2-オキソ-2-((3-(4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)アミノ)エチル)カルバマート (B5) から N-(3-(2-(アクリルアミド)アセトアミド)プロピル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (2-2) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.78(1H, brs), 8.49(2H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 8.20(1H, s), 7.30(1H, brs), 7.20-7.10(4H, m), 6.30(1H, dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$), 6.20(1H, dd, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$), 5.68(1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 5.61(1H, brs), 4.01(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.68(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.46-3.29(6H, m), 2.91(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.75-1.59(4H, m), 0.98(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0248] [実施例 5]

(1)

[化62]



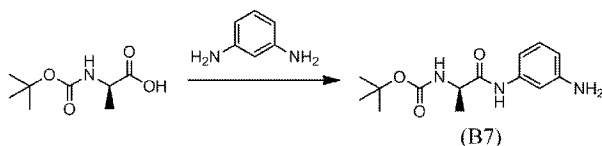
N-Boc- β -アラニン1.00gのN, N-ジメチルアセトアミド5mL溶液に、室温でカルボニルジイミダゾール888mgを加え、同温度で1時間20分攪拌した。反応混合物に室温で1, 3-フェニレンジアミン1.15gのN, N-ジメチルアセトアミド5mL溶液を加え、同温度で18時間攪拌した。反応混合物に飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*tert*-ブチル (3-((3-アミノフェニル)アミノ)-3-オキソプロピル)カルバマート (B6) 978mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65(1H, s), 7.14(1H, s), 7.07(2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.19(1H, s), 3.70(1H, brs), 3.48-3.46(2H, m), 2.56(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.43(9H, s).

[0249] (2)

[化63]

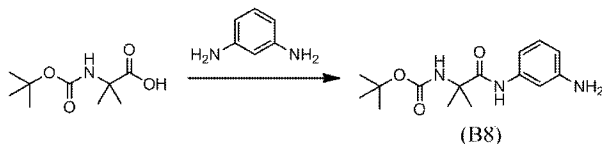


N-Boc-D-アラニンを用い、実施例5(1)と同様の手法により、アモルファス状の(R)-*tert*-ブチル (1-((3-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (B7)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.19(1H, s), 7.14(1H, s), 7.07(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.95(1H, brs), 4.32-4.20(1H, m), 3.69(2H, brs), 1.46(9H, s), 1.42(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

[0250] (3)

[化64]



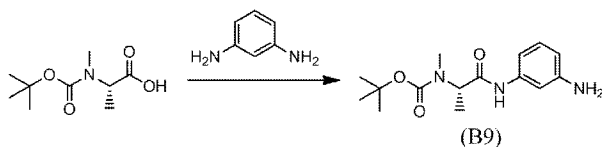
2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)イソ酪酸203mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩211mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物149mgのN,N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン510 μL を加え、同

温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に室温で1, 3-フェニレンジアミン260mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液を加え、80℃で1時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体のtert-ブチル (1-((3-アミノフェニル)アミノ)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (B8) 195mgを得た。

MS m/z (M+H) : 294.2

[0251] (4)

[化65]

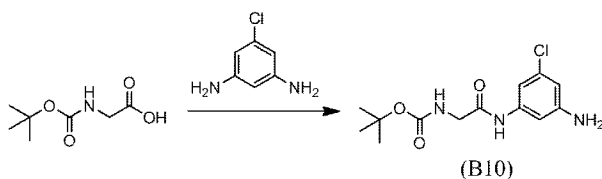


N-Boc-N-メチル-L-アラニン1.02g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩1.92gおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物1.35gに、室温でN, N-ジメチルホルムアミド15mLを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン2.6mLおよび1, 3-フェニレンジアミン1.35gのN, N-ジメチルホルムアミド4mL溶液を加え、40℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：60%-25%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、アモルファス状の(S)-tert-ブチル (1-((3-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (B9) 967mgを得た。

MS m/z (M+H) : 294.2

[0252] (5)

[化66]

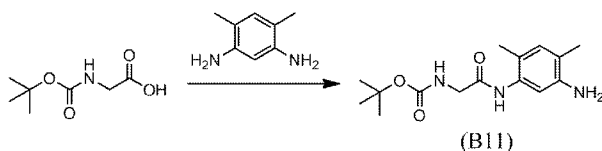


5-クロロ-1,3-フェニレンジアミン1.22g、N-ボc-グリシン500mgおよび(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩1.83gのN,N-ジメチルホルムアミド5mL溶液に、室温でN-メチルモルホリン628 μ Lを加え、130℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:70-40%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、黄色固体のtert-ブチル(2-((3-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(B10)273mgを得た。

MS m/z (M+H): 300.1, 303.1

[0253] (6)

[化67]



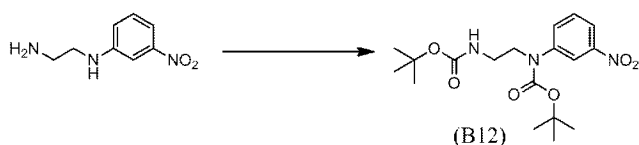
4,6-ジメチル-1,3-フェニレンジアミンを用い、実施例5(5)と同様の手法により、オイル状のtert-ブチル(2-((5-アミノ-2,4-ジメチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート(B11)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.83(1H, brs), 7.37(1H, s), 6.84(1H, s), 5.17(1H, brs), 3.91(2

H, d, J=6.0Hz), 3.54(2H, brs), 2.13(3H, s), 2.10(3H, s), 1.48(9H, s).

[0254] (7)

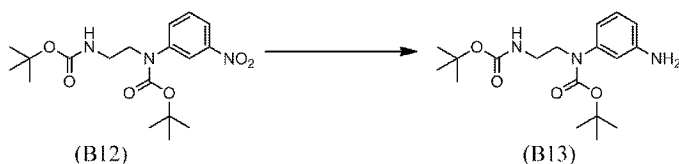
[化68]



Journal of Organic Chemistry, 1992, vol. 57, p6257-6265に記載の方法に従って合成したN-(3-ニトロフェニル)エチレンジアミン1.0gおよび4-ジメチルアミノピリジン674mgのアセトニトリル10mL溶液に、室温でトリエチルアミン3.8mLおよび二炭酸ジ-tert-ブチル4.8gを加え、同温度で13時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-80%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状のtert-ブチル（2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル）（3-ニトロフェニル）カルバマート（B12）1.0gを得た。

[0255] (8)

[化69]



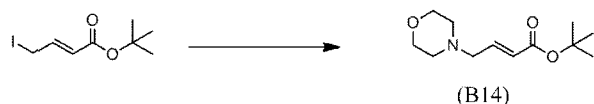
10%パラジウム-炭素500mgのメタノール4mL懸濁液に、室温でtert-ブチル（2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル）（3-ニトロフェニル）カルバマート（B12）500mgを加え、水素雰囲気下、室温で1時間30分攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：75-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し

、*tert*-ブチル (3-アミノフェニル) (2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) カルバマート (B 1 3) 140mgを得た。

MS m/z (M+H) : 352.3

[0256] (9)

[化70]



Journal of Medicinal Chemistry, 2005, vol. 48, p1107-1131に記載の方法に従って合成した4-ヨードクロトン酸 *tert*-ブチルエステル310mgのテトラヒドロフラン3mL溶液に、氷冷下でモルホリン200 μ L加え、室温で13時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、(E)-*tert*-ブチル 4-モルホリノー2-ブテノアート (B 1 4) 180mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.85-6.80 (1H, m), 5.91 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.86-3.62 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 2.60-2.35 (4H, m), 1.51 (9H, s).

[0257] (10)

[化71]

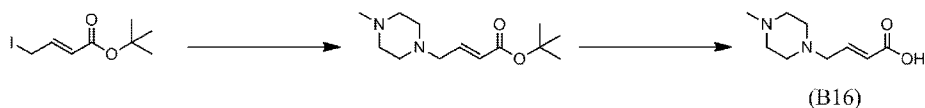


(E)-*tert*-ブチル 4-モルホリノー2-ブテノアート (B 1 4) 179mgに室温で1.0mol/L塩酸水溶液4mLを加え、加熱還流下、1時間40分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、トルエンを加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加えた。固形物を濾取し、クロロホルムで洗浄後、減圧下で乾燥させ、(E)-4-モルホリノー2-ブテン酸 (B 1 5) 塩酸塩134mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.89-6.84 (1H, m), 6.18 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.94-3.92 (4H, m), 3.16-2.92 (2H, m), 2.58-2.44 (4H, m).

[0258] (11)

[化72]

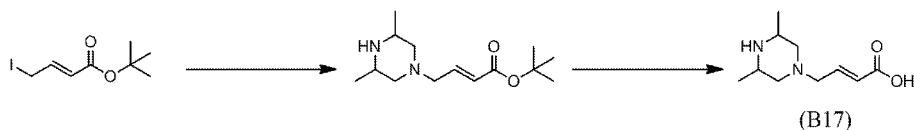


N-メチルピペラジンを用い、実施例5(9)および実施例5(10)と同様の手法により、(E)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテン酸(B16)塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.91-6.73(1H, m), 6.20(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.00-3.00(10H, m), 2.82(3H, s).

[0259] (12)

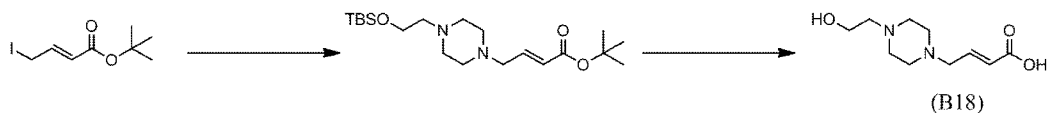
[化73]



2,6-ジメチルピペラジンを用い、実施例5(9)および実施例5(10)と同様の手法により、(E)-4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-ブテン酸(B17)塩酸塩を得た。

[0260] (13)

[化74]



1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)ピペラジンを用い、実施例5(9)および実施例5(10)と同様の手法により、(E)-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-ブテン酸(B18)塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.87-6.82(1H, m), 6.24(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.51-3.17(14H, m).

[0261] (14)

4-（プロピルアミノ）-2-（（2-（ピリジン-4-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボン酸（A3）を用い、実施例4（2）と同様の手法により、中間体（B19）～（B25）を得た。

[0262] [表19]

化合物 番号	構造	物性データ
B19		MS m/z (M+H) : 563.5
B20		MS m/z (M+H) : 577.5
B21		—
B22		—
B23		—
B24		MS m/z (M+H) : 635.5
B25		MS m/z (M+H) : 577.3

[0263] (15)

実施例1（6）と同様の手法により、中間体（B28）～（B34）を得た。

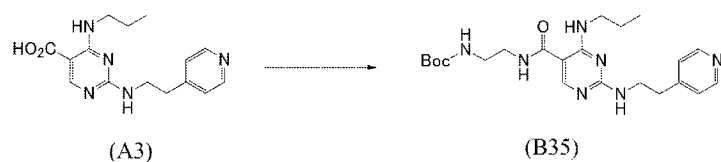
[0264]

[表20]

化合物 番号	構造	物性データ
B28		—
B29		MS m/z (M+H) : 477.3
B30		—
B31		—
B32		—
B33		MS m/z (M+H) : 435.4
B34		MS m/z (M+H) : 477.2

[0265] (16)

[化75]

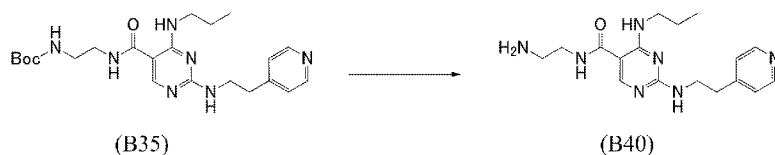


4-((プロピルアミノ)-2-((2-((ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (A3) を用い、実施例4 (4) と同様の手法により、tert-ブチル (2-((4-((プロピルアミノ)-2-((2-((ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)エチル)カルバマート (B35) を得た。

MS m/z (M+H) : 444.3

[0266] (17)

[化76]

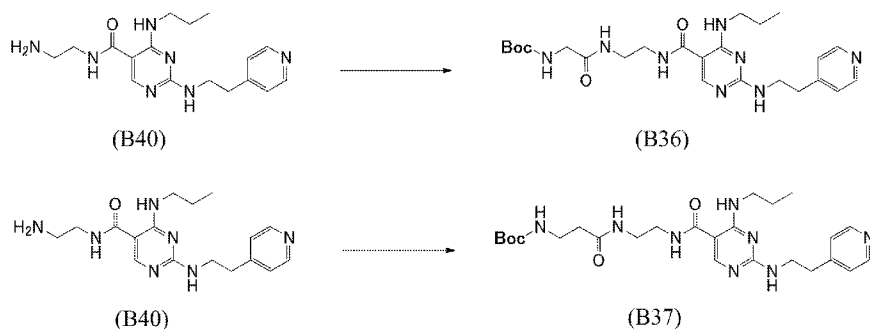


tert-ブチル (2-((4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)エチル)カルバマート (B35) を用い、実施例4(5)と同様の手法により、N-(2-アミノエチル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (B40) を得た。

MS m/z (M+H) : 344.3

[0267] (18)

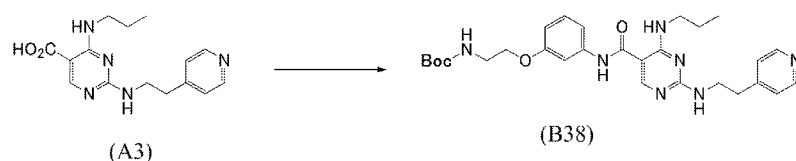
[化77]



N-(2-アミノエチル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (B40) を用い、実施例4(6)と同様の手法により、tert-ブチル (2-オキソ-2-((2-((4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)エチル)アミノ)エチル)カルバマート (B36) および tert-ブチル (3-オキソ-3-((2-((4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)エチル)アミノ)プロピル)カルバマート (B37) を得た。

[0268] (19)

[化78]



4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(A3)を用い、実施例4(4)と同様の手法により、tert-ブチル(2-(3-(4-(プロピルアミノ))-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェノキシ)エチルカルバマート(B38)を得た。

[0269] (20)

実施例1(6)と同様の手法により、中間体(B41)~(B44)を得た。

[0270] [表21]

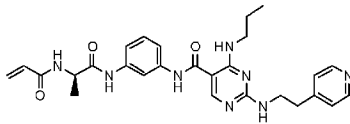
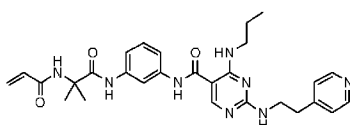
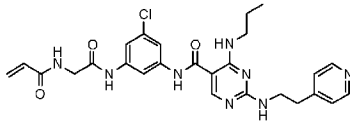
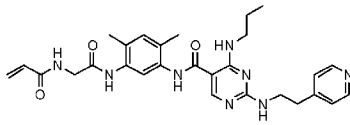
化合物番号	構造	物性データ
B41		—
B42		MS m/z (M+H) : 415.3
B43		MS m/z (M+H) : 436.3
B44		—

[0271] [実施例6]

実施例1(7)または実施例1(8)と同様の手法により、化合物(2-3)~(2-29)を得た。

[0272]

[表22]

化合物 番号	構造	物性データ
2-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.73 (1H, brs), 8.49 (2H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 8.29 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.42-7.34 (1H, m), 7.28-7.24 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, dd, $J=16.8, 10.2\text{Hz}$), 5.72 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 4.64 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.48-3.38 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.72-1.60 (2H, m), 1.46 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
2-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 9.30 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.49 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.34-8.22 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26-7.12 (4H, m), 6.53 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6.14 (1H, dd, $J=17.2, 10.2\text{Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$), 5.55 (1H, brs), 3.70-3.60 (2H, m), 3.42 (2H, brs), 2.89 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.68-1.58 (8H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.47 (2H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$), 6.24 (1H, dd, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$), 5.74 (1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 4.07 (2H, s), 3.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.45 (2H, brs), 2.96 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.70-1.61 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.65 (1H, brs), 8.52 (2H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 7.93 (1H, brs), 7.83 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.03 (1H, brs), 7.00 (1H, s), 6.35 (1H, dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$), 6.18 (1H, dd, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$), 5.70 (1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 5.36 (1H, brs), 4.08 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.69 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.42 (2H, br), 2.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.16 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.68-1.58 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

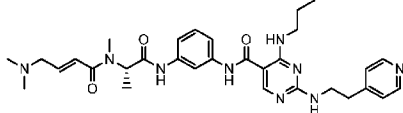
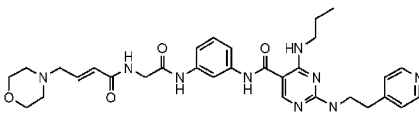
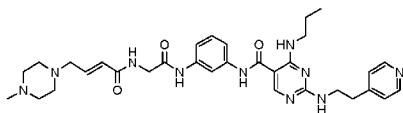
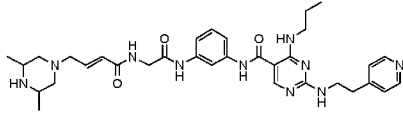
[0273]

[表23]

化合物 番号	構造	物性データ
2-7		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.41–8.39 (3H, m), 7.91 (1H, s), 7.31–7.24 (5H, m), 6.23–6.19 (2H, m), 5.64 (1H, dd, $J=7.3, 4.6\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45 (2H, s), 2.99 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.69–2.60 (2H, m), 1.68–1.63 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
2-8		m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ +489.3
2-9		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.42–8.39 (3H, m), 7.91–7.90 (1H, m), 7.34–7.22 (5H, m), 6.81 (1H, dt, $J=15.9, 6.6\text{Hz}$), 6.19 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.10–4.07 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.47–3.43 (2H, m), 3.14 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.67–1.62 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-10		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.42–8.39 (3H, m), 7.92–7.89 (1H, m), 7.34–7.08 (5H, m), 6.78–6.73 (1H, m), 6.08 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.49–3.46 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.62 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 1.67–1.62 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
2-11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.55 (1H, brs), 8.68 (1H, brs), 8.53 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 8.25 (1H, brs), 7.80 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 7.31–7.22 (5H, m), 6.90–6.87 (1H, m), 6.00 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.94 (1H, brs), 5.26 (1H, brs), 3.71–3.69 (2H, m), 3.49–3.44 (2H, m), 3.07 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.95–2.90 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.67 (6H, s), 1.64–1.63 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0274]

[表24]

化合物 番号	構造	物性データ
2-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.89 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.22 (1H, brs), 8.08 (1H, brs), 7.79 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26-7.12 (4H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.64 (1H, brs), 5.29 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.43 (2H, brs), 3.09 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.70-1.58 (2H, m), 1.41 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
2-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.42-8.39 (3H, m), 7.90 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.34-7.22 (5H, m), 6.80 (1H, dt, $J=15.4, 6.4\text{Hz}$), 6.22 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.08 (2H, s), 3.70-3.67 (6H, m), 3.43-3.38 (2H, m), 3.17 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.49-2.48 (4H, m), 1.67-1.63 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 9.29 (1H, brs), 8.67 (2H, brs), 8.48-8.45 (2H, m), 8.38 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.37-7.18 (5H, m), 6.84-6.82 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.78 (1H, brs), 5.36 (1H, brs), 4.08 (2H, brs), 3.66 (2H, brs), 3.41 (2H, brs), 3.07-3.06 (2H, m), 2.91-2.87 (2H, m), 2.45-2.41 (4H, m), 2.25 (3H, s), 1.99-1.96 (4H, m), 1.63 (2H, brs), 0.96-0.90 (3H, m).
2-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.41-8.40 (3H, m), 7.91-7.90 (1H, m), 7.34-7.22 (5H, m), 6.81 (1H, dt, $J=15.6, 6.4\text{Hz}$), 6.21 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.08 (2H, s), 3.70-3.61 (2H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 3.16 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.94-2.87 (6H, m), 1.71-1.59 (4H, m), 1.06 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0275]

[表25]

化合物 番号	構造	物性データ
2-16		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.42–8.40 (3H, m), 7.91–7.88 (1H, m), 7.32–7.28 (5H, m), 6.83–6.78 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.07–4.06 (2H, m), 3.65–3.60 (4H, m), 3.44 (2H, brs), 3.19–3.17 (2H, m), 3.01–2.97 (2H, m), 2.88–2.54 (10H, m), 1.66–1.63 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=14.5\text{Hz}$).
2-17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.75 (1H, brs), 8.50 (2H, dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$), 7.99 (1H, brs), 7.15 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, $J=17.0, 2.0\text{Hz}$), 6.11 (1H, dd, $J=17.0, 10.0\text{Hz}$), 5.81 (1H, brs), 5.64 (1H, dd, $J=10.0, 2.0\text{Hz}$), 3.67 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.54 (4H, brs), 3.48–3.38 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.70–1.58 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-18		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.76 (1H, brs), 8.48 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 7.51 (1H, brs), 7.31 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.31–6.11 (2H, m), 5.78 (1H, brs), 5.65 (1H, dd, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$), 3.95 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.66 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.46–3.39 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.06–2.04 (2H, m), 1.69–1.57 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-19		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.79 (1H, brs), 8.49 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.16 (1H, s), 7.36 (1H, brs), 7.15 (3H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.96 (1H, brs), 6.25–6.02 (2H, m), 5.81 (1H, brs), 5.58 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 3.68 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 3.57 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.51–3.38 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.46 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.13 (2H, s), 1.68–1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.64 (1H, brs), 8.52 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.20 (1H, brs), 7.76 (1H, brs), 7.29–7.23 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.29–6.14 (2H, m), 5.67 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.41 (1H, brs), 4.09 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.78–3.67 (4H, m), 3.47–3.44 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.71–1.64 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0276]

[表26]

化合物 番号	構造	物性データ
2-21		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.79 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.20 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.13 (1H, brs), 6.37 (1H, brs), 6.34-6.08 (2H, m), 5.67 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.58 (1H, brs), 3.68 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.45-3.38 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.04 (2H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 1.77-1.59 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.20 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=16.5, 10.6\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=16.8, 1.7\text{Hz}$), 5.77 (1H, dd, $J=10.6, 2.0\text{Hz}$), 4.06 (2H, s), 3.67 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.46-3.28 (6H, m), 3.21 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.74-1.60 (4H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
2-24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.78 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.05 (2H, brs), 6.92-6.81 (1H, m), 6.73 (1H, brs), 6.04 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.41 (1H, brs), 4.00 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.72-3.68 (2H, m), 3.50-3.32 (6H, m), 3.06 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.24 (6H, s), 1.90 (2H, brs), 1.73-1.59 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-25		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.93-8.87 (1H, m), 8.42 (2H, dd, $J=3.6, 1.2\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.42-7.13 (7H, m), 6.44 (1H, dd, $J=12.6, 7.5\text{Hz}$), 6.36 (1H, dd, $J=12.6, 1.5\text{Hz}$), 5.77 (1H, dd, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.56-3.38 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 1.74-1.56 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=5.7\text{Hz}$).

[0277]

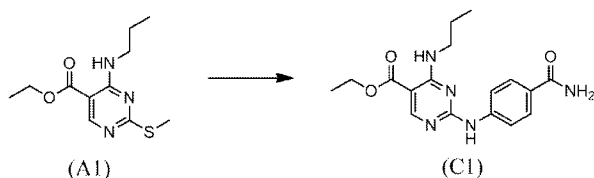
[表27]

化合物 番号	構造	物性データ
2-26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.11 (1H, s), 8.98–8.84 (1H, m), 8.76–8.62 (1H, m), 8.45 (2H, dd, $J=4.5, 1.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.34–7.21 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=16.8, 9.9\text{Hz}$), 6.25 (1H, dd, $J=17.1, 2.1\text{Hz}$), 5.73 (1H, dd, $J=9.9, 2.1\text{Hz}$), 4.37 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.60–3.41 (2H, m), 3.44–3.26 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.88 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
2-27		M S m / z (M + H) : 517.2
2-28		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.47–8.37 (3H, m), 8.23 (1H, s), 8.28–8.10 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.50–6.34 (2H, m), 5.81 (1H, dd, $J=8.4, 3.5\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.53–3.41 (2H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74–1.56 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
2-29		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.40 (2H, dd, $J=4.6, 1.7\text{Hz}$), 8.21 (1H, s), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 0.9\text{Hz}$), 7.39–7.16 (5H, m), 6.33 (1H, dd, $J=17.1, 9.6\text{Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J=16.8, 2.3\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.6, 2.3\text{Hz}$), 4.64–4.56 (1H, m), 4.38 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.48–3.36 (2H, m), 3.34 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.71–1.56 (2H, m), 0.96 (3H, $J=7.8\text{Hz}$).

[0278] [実施例 7]

(1)

[化79]



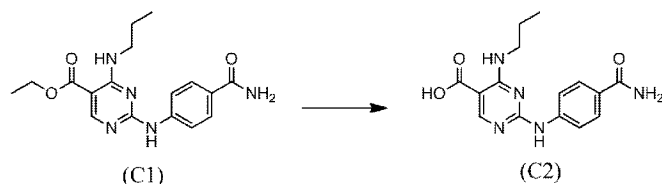
2-(メチルチオ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (A1) 7.0gのクロロホルム100mL溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 (70-75%wt) 13.5gを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合

物を氷冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加えた。有機層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物のN-メチルピロリドン100mL溶液に、室温で4-アミノベンズアミド5.3gおよび(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸19.1gを加え、110℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を氷水に注ぎ込んだ。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥し、白色固体のエチル 2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(C1) 8.1gを得た。

MS m/z (M+H) : 344.2

[0279] (2)

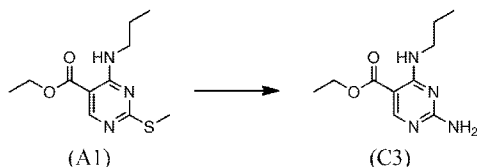
[化80]



エチル 2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート(C1) 8.0gのテトラヒドロフラン240mLおよびメタノール240mL溶液に、室温で水40mLおよび5.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液48mLを加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、pH2になるまで12mol/L塩酸水溶液を加え、反応混合物を氷水2000mLに注ぎ込んだ。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(C2) 4.0gを得た。

[0280] (3)

[化81]

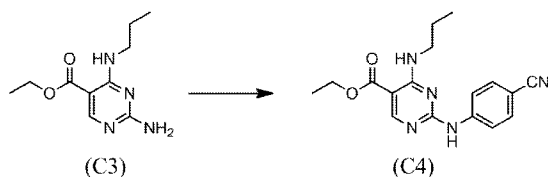


2-（メチルチオ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（A1）11.7gのN-メチルピロリドン90mL溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸（70-75%wt）20.8gを加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に室温でN，N-ジイソプロピルエチルアミン23.9mLおよび10%アンモニア水溶液60.0mLを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物を水400mLに注ぎ込んだ。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、エチル 2-アミノ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキシラート（C3）8.0gを得た。

MS m/z (M+H) : 225.1

[0281] (4)

[化82]



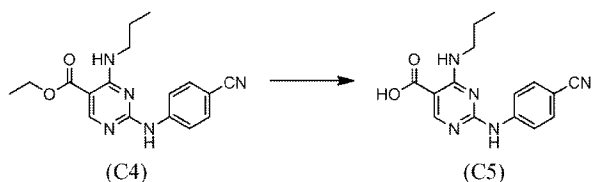
トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）1.14gおよび4，5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9'-ジメチルキサンテン1.45gの1，4-ジオキサン150mL溶液に、室温でエチル 2-アミノ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキシラート（C3）5.61g、4-ブロモベンゾニトリル6.83gおよび炭酸セシウム24.40gを加え、窒素雰囲気下、100℃で11時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾去した後、1.0mol/L塩酸水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、1.0mol/L塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物を濾取し、エチ

ル 2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート (C4) 2.68gを得た。

MS m/z (M+H) : 326.1

[0282] (5)

[化83]

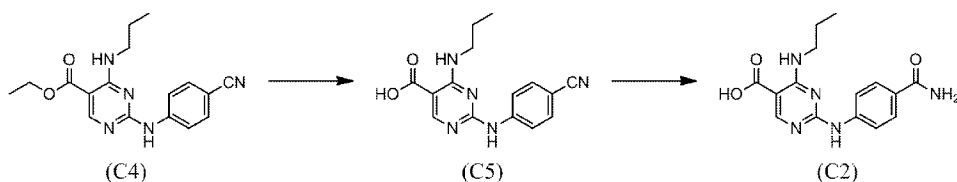


エチル 2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート (C4) 0.90gのエタノール10mLおよびテトラヒドロフラン5mL溶液に、室温で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液2.8mLを加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酸性になるまで1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (C5) 738mgを得た。

MS m/z (M+H) : 298.2

[0283] (6)

[化84]



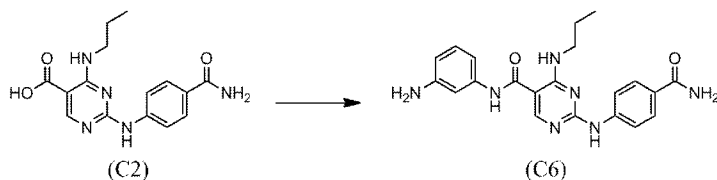
エチル 2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート (C4) 800mgのテトラヒドロフラン25mLおよびメタノール25mL溶液に、室温で水2mLおよび4.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液8mLを加え、55℃で1時間20分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、35%過酸化水素水8mLを加え、同温度で45分間攪拌した。反応混合物に中和するまで3.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、減圧下で乾燥させ、白色固体の2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(

プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボン酸 (C 2) 500mgを得た。

MS m/z (M+H) : 316.2

[0284] (7)

[化85]

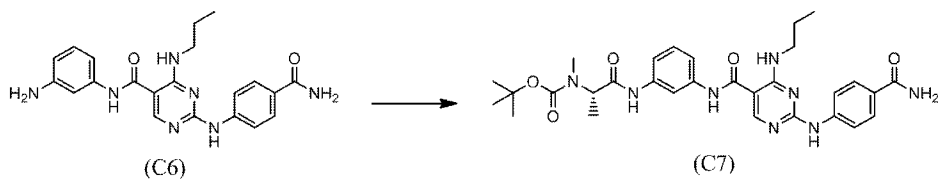


2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (C 2) 400mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩970mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物780mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド5mLおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン430 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に室温で1,3-フェニレンジアミン418mgを加え、同温度で16時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:95%酢酸エチル/5%メタノール)で精製し、淡黄色固体のN-(3-アミノフェニル)-2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (C 6) 272mgを得た。

MS m/z (M+H) : 406.2

[0285] (8)

[化86]



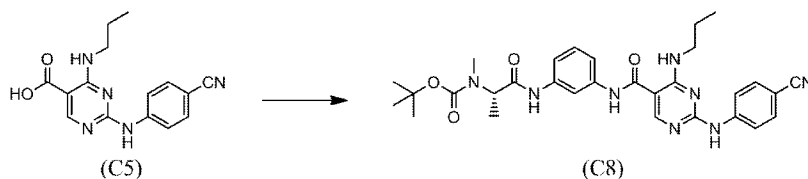
N-(3-アミノフェニル)-2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (C 6) 272

mg、N－B o c－N－メチル－L－アラニン164mg、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩515mgおよび1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物411mgに、室温でN，N－ジメチルホルムアミド5 mLおよびN，N－ジイソプロピルエチルアミン228 μ Lを加え、同温度で7時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：98-95%酢酸エチル／メタノール）で精製し、白色固体の（S）－t e r t－ブチル（1－（（3－（2－（（4－カルバモイルフェニル）アミノ）－4－（プロピルアミノ）ピリミジン－5－カルボキサミド）フェニル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（C 7）339mgを得た。

MS m/z（M+H）：591.3

[0286]（9）

[化87]



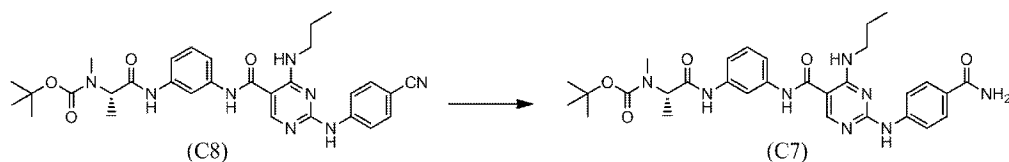
2－（（4－シアノフェニル）アミノ）－4－（プロピルアミノ）ピリミジン－5－カルボン酸（C 5）297mg、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩383mgおよび1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物270mgに、室温でN，N－ジメチルホルムアミド7.5mLを加え、50℃で1時間20分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、室温でN，N－ジイソプロピルエチルアミン697 μ Lおよび（S）－t e r t－ブチル（1－（（3－アミノフェニル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（B 9）323mgを加え、同温度で30分間攪拌した後、さらに50℃で1時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：40-10%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、（S）-tert-ブチル（1-（（3-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（C8）325mgを得た。

MS m/z (M+H) : 573.3

[0287] (10)

[化88]

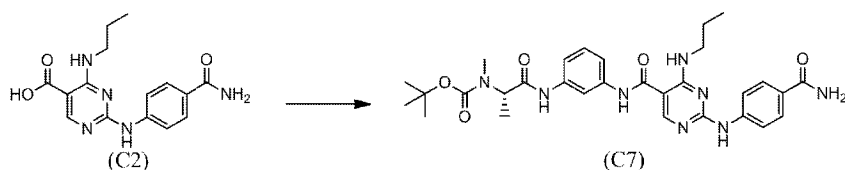


（S）-tert-ブチル（1-（（3-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（C8）173mgのエタノール4mLおよびジメチルスルホキシド2mL溶液に、室温で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.45mLおよび35%過酸化水素水87 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水15mLを加えた。固形物を濾取し、水および酢酸エチルで順次洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の（S）-tert-ブチル（1-（（3-（2-（（4-カルバモイルフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（C7）102mgを得た。

MS m/z (M+H) : 591.3

[0288] (11)

[化89]

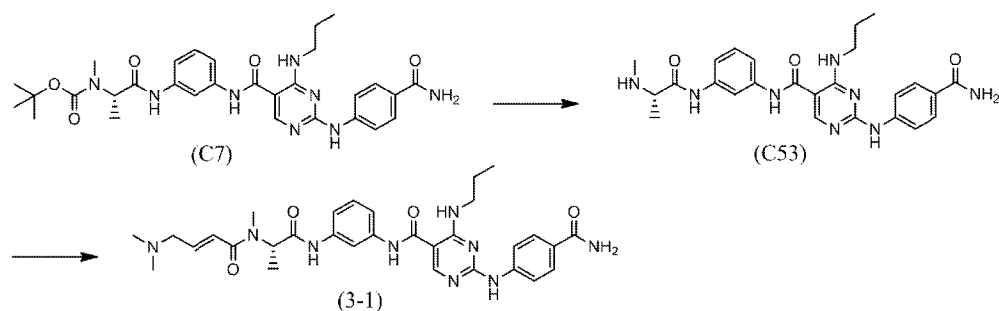


2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (C2) および (S)-tert-ブチル (1-((3-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (B9) を用い、実施例7(9)と同様の手法により、白色固体の (S)-tert-ブチル (1-((3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (C7) を得た。

MS m/z (M+H) : 591.3

[0289] (12)

[化90]



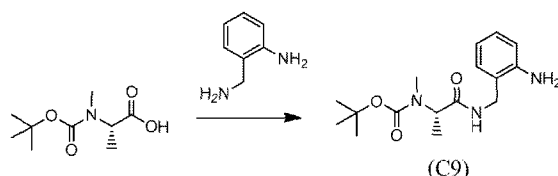
(S)-tert-ブチル (1-((3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (C7) を用い、実施例1(6)および実施例1(8)と同様の手法により、白色固体の (S,E)-2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-N-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド)プロパンアミド)フェニル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (3-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.02 (1H, s), 9.95 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.83 (1H, brs), 8.72 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.86–7.78 (3H, m), 7.36–7.14 (4H, m), 6.70–6.52 (2H, m), 5.14–5.06 (1H, m), 3.52–3.42 (2H, m), 3.08–3.02 (5H, m), 2.15 (6H, s), 1.72–1.58 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0290] [実施例 8]

(1)

[化91]

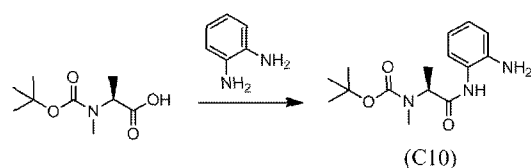


N-Boc-N-メチル-L-アラニン200mgと2-アミノベンジルアミン240mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩755mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物603mgのN, N-ジメチルホルムアミド4mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン355 μL を加え、同温度で9時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：75-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状の(S)-tert-ブチル (1-((2-アミノベンジル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (C9) 47mgを得た。

MS m/z ($M+H$) : 308.2

[0291] (2)

[化92]

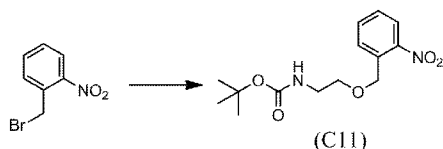


1, 2-フェニレンジアミンを用い、実施例8(1)と同様の手法により、(S)-tert-ブチル (1-((2-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (C10)を得た。

MS m/z (M+H) : 294.2

[0292] (3)

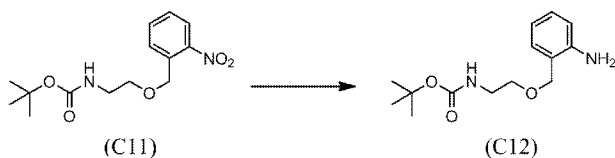
[化93]



N-Boc-エタノールアミン477mgのテトラヒドロフラン10mL溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム118mg (60wt%)を加え、窒素雰囲気下、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で2-ニトロベンジルブロミド500mgを加え、同温度で1時間攪拌した後、さらに室温で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 80-70%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、オイル状のtert-ブチル (2-((2-ニトロベンジル)オキシ)エチル)カルバマート (C11) 154mgで得た。

[0293] (4)

[化94]



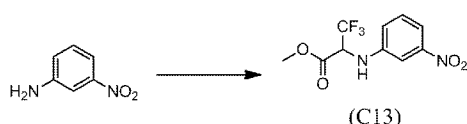
tert-ブチル (2-((2-ニトロベンジル)オキシ)エチル)カルバマート (C11) 154mgのエタノール5mLおよび水1mL溶液に、室温で鉄粉174mgおよび塩化アンモニウム167mgを加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合

物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：75%ヘキサン／25%酢酸エチル）で精製し、オイル状の *tert*-ブチル（2-（（2-アミノベンジル）オキシ）エチル）カルバマート（C12）60mgを得た。

MS m/z (M+H) : 267.2

[0294] (5)

[化95]



トリフルオロピルビン酸メチル500mgおよび3-ニトロアニリン442mgの塩化メチレン32mL溶液に、室温で四塩化チタン350 μ Lを加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.35gを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水および塩化メチレンを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-20%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、メチル 3, 3, 3-トリフルオロ-2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）プロパノアート（C13）391mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.13(1H, dt), 7.81(1H, t), 7.59(1H, t), 7.28-7.23(1H, m), 3.78(3H, s).

[0295] (6)

[化96]



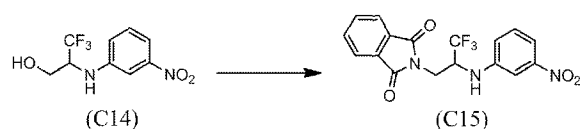
メチル 3, 3, 3-トリフルオロ-2-（（3-ニトロフェニル）アミノ）プロパノアート（C13）297mgのエタノール10mL溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム121mgを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に水およ

び酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、3, 3, 3-トリフルオロ-2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロパン-1-オール (C 1 4) 197mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65(1H, dd), 7.55(1H, t), 7.35(1H, t), 7.01(1H, dd), 4.16-3.90(3H, m).

[0296] (7)

[化97]

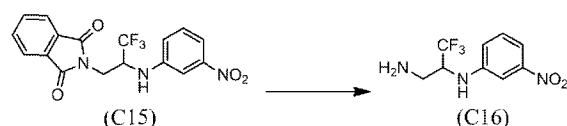


3, 3, 3-トリフルオロ-2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロパン-1-オール (C 1 4) 171mg、フタルイミド201mgおよびトリフェニルホスフィン305mgのテトラヒドロフラン7mL溶液に、氷冷下で40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液526 μ Lを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロピル)イソインドリン-1, 3-ジオン (C 1 5) 209mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.90-7.69(4H, m), 7.50(1H, dd), 7.43(1H, t), 7.22(1H, t), 6.90(1H, dd), 4.50-4.35(1H, m), 4.19-4.00(2H, m).

[0297] (8)

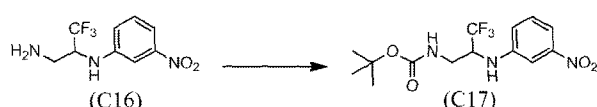
[化98]



2-((3,3,3-トリフルオロ-2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロピル)イソインドリン-1,3-ジオン (C15) 209mgのエタノール3mLおよびテトラヒドロフラン3mL溶液に、ヒドラジン1水和物132 μ Lを室温に加え、同温度で19時間攪拌した。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、3,3,3-トリフルオロ-N²-((3-ニトロフェニル)プロパン-1,2-ジアミン (C16) 106mgを得た。

[0298] (9)

[化99]

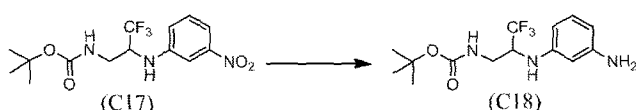


3,3,3-トリフルオロ-N²-((3-ニトロフェニル)プロパン-1,2-ジアミン (C16) 106mgのテトラヒドロフラン4mL溶液に、室温でトリエチルアミン90 μ Lおよび二炭酸ジ-tert-ブチル140mgを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル 3,3,3-トリフルオロ-2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロピル)カルバマート (C17) 202mgを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 7.63(1H, dd), 7.50(1H, t), 7.32(1H, t), 6.96(1H, dd), 4.98-4.76(1H, m), 3.68-3.44(2H, m), 1.55(9H, s).

[0299] (10)

[化100]



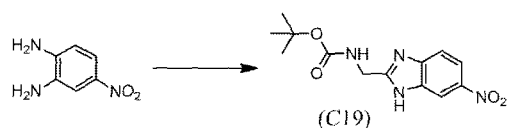
10%パラジウム-炭素50mgおよびギ酸アンモニウム135mgに、室温でtert-ブチル 3,3,3-トリフルオロ-2-((3-ニトロフェニル)アミノ)プロピル)カルバマート (C17) 100mgのメタノール2mL溶液を加え、同温度で3時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を

留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-((3-アミノフェニル)アミノ)-3,3,3-トリフルオロプロピル) カルバマート (C18) 45mgを得た。

MS m/z (M+H) : 320.1

[0300] (11)

[化101]

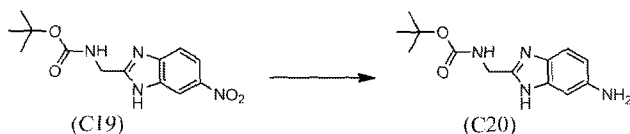


N-ボc-グリシン571mgのテトラヒドロフラン16mL溶液に、氷冷下でクロロギ酸イソブチル428 μ LおよびN-メチルモルホリン358 μ Lを加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン500mgを加え、室温で3時間30分攪拌した。反応混合物に酢酸16mLを加え、70℃で3時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル ((6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル) カルバマート (C19) 782mgを得た。

MS m/z (M+H) : 293.1

[0301] (12)

[化102]



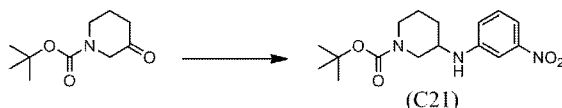
10%パラジウム-炭素50mgおよびギ酸アンモニウム228mgに、室温でtert-

tert-ブチル ((6-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)カルバマート (C 19) 106mgのメタノール4mL溶液を加え、室温で1時間30分攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル ((6-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)カルバマート (C 20) 100mgを得た。

MS m/z (M+H) : 263.2

[0302] (13)

[化103]

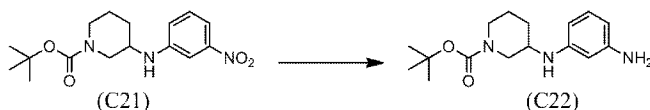


1-Boc-3-ピペリジノン256mgおよび3-ニトロアニリン190mgの塩化メチレン7mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム438mgおよび酢酸80μLを加え、同温度で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル 3-((3-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (C 21) 229mgを得た。

MS m/z (M+H) : 322.1

[0303] (14)

[化104]



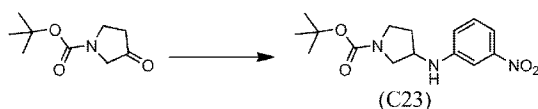
10%パラジウム-炭素100mgに、室温でtert-ブチル 3-((3-ニトロフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (C 21) 229mg

のテトラヒドロフラン10mLおよびメタノール4mL溶液を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、*tert*-ブチル 3-((3-アミノフェニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (C 2 2) 211mgを得た。

MS m/z (M+H) : 292.2

[0304] (15)

[化105]



1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジノン220mgおよび3-ニトロアニリン164mgの塩化メチレン3mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム375mgおよび酢酸67 μ Lを加え、同温度で10時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル 3-((3-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (C 2 3) 210mgを得た。

[0305] (16)

[化106]

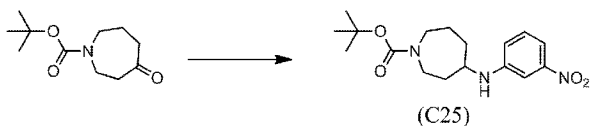


10%パラジウム-炭素100mgに、室温で*tert*-ブチル 3-((3-ニトロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (C 2 3) 210mgのテトラヒドロフラン10mLおよびメタノール10mL溶液を加え、水素雰囲気下、同温度で1時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、*tert*-ブチル 3-((3-アミノフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (C 2 4) 231mgを得た。

MS m/z (M+H) : 278.2

[0306] (17)

[化107]

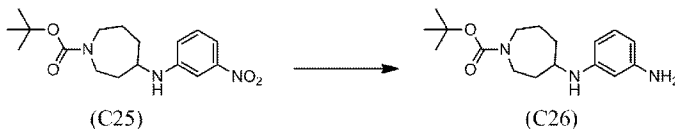


N-*Boc*-ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-4-オン141mgおよび3-ニトロアニリン91mgの塩化メチレン3mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム210mgおよび酢酸38 μ Lを加え、同温度で10時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル 4-((3-ニトロフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート (C25) 157mgを得た。

MS m/z (M+H) : 336.2

[0307] (18)

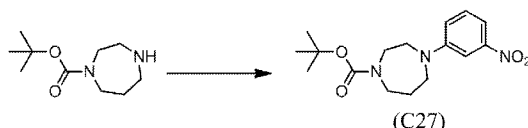
[化108]



10%パラジウム-炭素30mgに、室温で*tert*-ブチル 4-((3-ニトロフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート (C25) 78mgのテトラヒドロフラン2mLおよびメタノール2mL溶液を加え、水素雰囲気下、同温度で1時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、*tert*-ブチル 4-((3-アミノフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート (C26) 64mgを得た。

[0308] (19)

[化109]

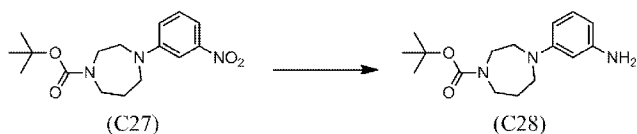


1-Boc-ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン150mg、3-ブロモニトロベンゼン125mgおよび炭酸セシウム507mgの1,4-ジオキサン3mL溶液に、室温でビス[ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン]ジクロロパラジウム(II)26mgを加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル 4-（3-ニトロフェニル）-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート（C27）15mgを得た。

MS m/z (M+H) : 322.1

[0309] (20)

[化110]

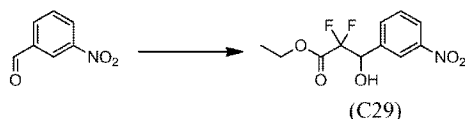


10%パラジウム-炭素10mgに、室温でtert-ブチル 4-（3-ニトロフェニル）-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート（C27）15mgのテトラヒドフラン2mLおよびメタノール2mL溶液を加え、水素雰囲気下、同温度で1時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル 4-（3-アミノフェニル）-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート（C28）12mgを得た。

MS m/z (M+H) : 292.2

[0310] (21)

[化111]

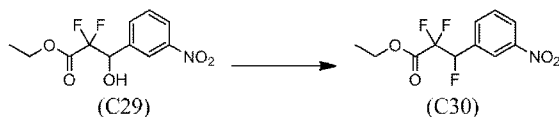


亜鉛962mgのテトラヒドロフラン25mL懸濁液に、室温でトリメチルシリルクロリド1滴およびブロモジフルオロ酢酸エチル2.2mLを加え、加熱還流下、5分間攪拌した。反応混合物に3-ニトロベンズアルデヒド695mgを加え、加熱還流下、30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。有機層を分取し、1.0mol/L塩酸水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-60%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、エチル 2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ニトロフェニル)プロパノアート（C 2 9）1.02gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.37-8.34(1H, brs), 8.28-8.24(1H, m), 7.84-7.78(1H, m), 7.60(1H, t), 5.38-5.27(1H, m), 7.36(2H, q), 1.34(3H, t).

[0311] (2 2)

[化112]

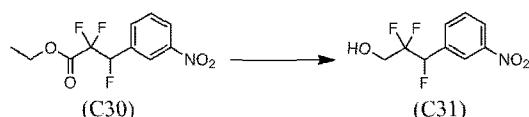


エチル 2, 2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-3-(3-ニトロフェニル)プロパノアート（C 2 9）1.02gの塩化メチレン22mL溶液に、氷冷下でビス（2-メトキシエチル）アミノ硫黄トリフルオリド1.6mLを加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、1.0mol/L塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、エチル 2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパノアート（C 3 0）1.19gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.36(2H, m), 7.81–7.77(1H, m), 7.69–7.62(1H, m), 6.05–5.82(1H, m), 4.41(2H, q), 1.38(3H, t).

[0312] (23)

[化113]

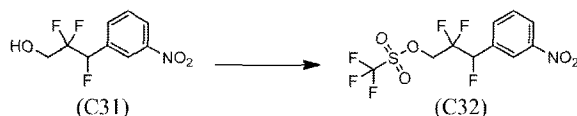


エチル 2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパノアート (C30) 1.19gのエタノール43mL溶液に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム811mgを加え、室温で40分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-40%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オール (C31) 829mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.36–8.28(2H, m), 7.82–7.77(1H, m), 7.64(1H, t), 5.98–5.74(1H, m), 4.19–3.84(2H, m).

[0313] (24)

[化114]

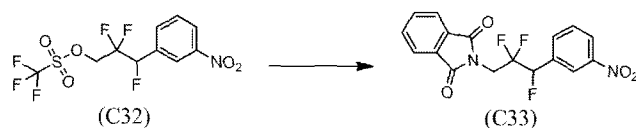


2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-オール (C31) 500mg、無水硫酸ナトリウム500mgおよびピリジン256 μL の塩化メチレン20mL懸濁液に、氷冷下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物521 μL を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液および塩化メチレンを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥

させ、減圧下で溶媒を留去し、2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル トリフルオロメタンスルホナート (C 3 2) 709mgを得た。

[0314] (2 5)

[化115]

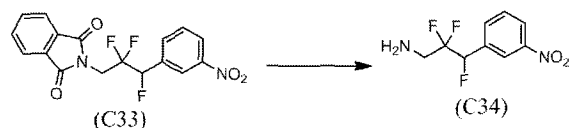


2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル トリフルオロメタンスルホナート (C 3 2) 709mgおよびカリウムフタリイミド1.07gに、室温でN-メチルピロリドン4mLを加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-(2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (C 3 3) 531mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.37-8.27(2H, m), 7.95-7.75(5H, m), 7.63(1H, t), 5.98-5.62(1H, m), 4.41-4.26(2H, m).

[0315] (2 6)

[化116]

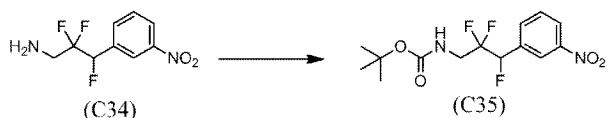


2-(2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (C 3 3) 531mgのエタノール4mLおよびテトラヒドロフラン4mL溶液に、室温でヒドラジン1水和物349 μL を加え、同温度で18時間攪拌した。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、2,

2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-アミン
(C 3 4) 224mgを得た。

[0316] (2 7)

[化117]



2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロパン-1-アミン (C 3 4) 224mgのテトラヒドロフラン5mL溶液に、室温でトリエチルアミン200 μ Lおよび二炭酸ジ-*tert*-ブチル313mgを加え、同温度で7時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル）カルバマート (C 3 5) 182mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33-8.27 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.63 (1H, t), 5.78-5.54 (1H, m), 3.96-3.58 (2H, m), 1.47 (9H, s).

[0317] (2 8)

[化118]

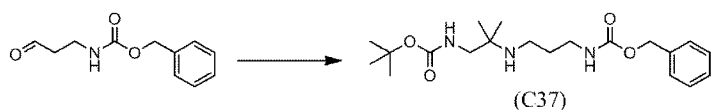


10%パラジウム-炭素40mgに、室温で*tert*-ブチル（2, 2, 3-トリフルオロ-3-(3-ニトロフェニル)プロピル）カルバマート (C 3 5) 80mgのテトラヒドロフラン5mLおよびメタノール5mL溶液を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、*tert*-ブチル（3-(3-アミノフェニル)-2, 2, 3-トリフルオロプロピル）カルバマート (C 3 6) 88mgを得た。

MS m/z (M+H) : 305.1

[0318] (29)

[化119]

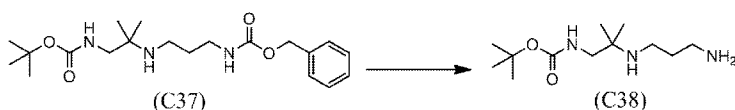


tert-ブチル (2-アミノ-2-メチルプロピル) カルバマート50mgおよび3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピオンアルデヒド60mgの塩化メチレン3mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム83mgおよび酢酸15 μ Lを加え、同温度で15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:100-0%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル (2-((3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-メチルプロピル)カルバマート(C37)93mgを得た。

MS m/z (M+H) : 380.3

[0319] (30)

[化120]

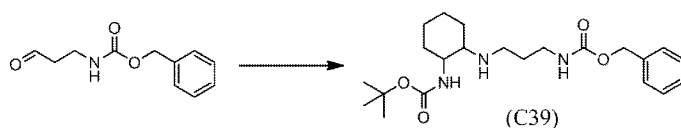


10%パラジウム-炭素50mgに、室温でtert-ブチル (2-((3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)-2-メチルプロピル)カルバマート(C37)93mgのメタノール5mL溶液を加え、水素雰囲気下、室温で2時間30分攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-((3-アミノプロピル)アミノ)-2-メチルプロピル)カルバマート(C38)56mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06(2H, d), 2.80(2H, t), 2.60(2H, t), 1.68-1.55(2H, m), 1.06(6H, s).

[0320] (31)

[化121]

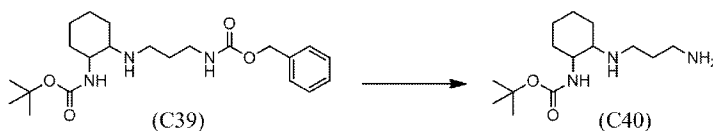


N-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2-シクロヘキサンジアミン200mgおよび3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピオンアルデヒド65mgの塩化メチレン4mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム133mgおよび酢酸18 μ Lを加え、同温度で5時間30分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（2-((3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート（C39）137mgを得た。

MS m/z (M+H) : 406.3

[0321] (32)

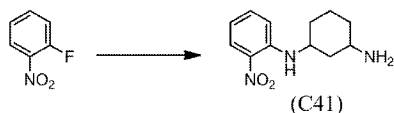
[化122]



10%パラジウム-炭素50mgに、室温でtert-ブチル（2-((3-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)プロピル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート（C39）137mgのメタノール5mL溶液を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル（2-((3-アミノプロピル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート（C40）101mgを得た。

[0322] (33)

[化123]

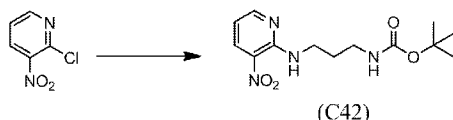


2-フルオロニトロベンゼン197mgおよび炭酸カリウム193mgのアセトニトリル4mL懸濁液に、室温で1, 3-シクロヘキサンジアミン480mgを加え、加熱還流下、10時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-80%酢酸エチル／メタノール）で精製し、N¹-(2-ニトロフェニル)シクロヘキサノ-1, 3-ジアミン（C41）162mgを得た。

MS m/z (M+H) : 236.1

[0323] (34)

[化124]

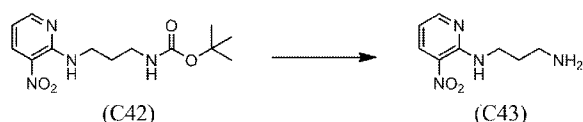


2-クロロ-3-ニトロピリジン92mg、tert-ブチル (3-アミノプロピル)カルバマート102mgおよび炭酸カリウム161mgに、室温でアセトニトリル1.2mLを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル (3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)カルバマート（C42）186mgを得た。

MS m/z (M+H) : 297.2

[0324] (35)

[化125]



tert-ブチル (3-((3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)プロピル)カルバマート (C42) 53mgに、室温で4.0mol/L塩酸-ジオキサン溶液2mLおよび水100 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、溶媒をデカンテーションで除去後、減圧下で乾燥させ、N¹-((3-ニトロピリジン-2-イル)プロパン-1,3-ジアミン (C43) 塩酸塩113mgを得た。

MS m/z (M+H) : 197.1

[0325] (36)

実施例1(4)または実施例7(9)と同様の手法により、中間体(C44)～(C46)を得た。

[0326] [表28]

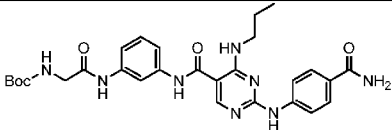
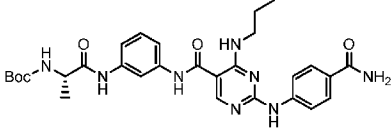
化合物番号	構造	物性データ
C44		—
C45		—
C46		MS m/z (M+H) : 559.3

[0327] (37)

中間体(C45)および(C46)を用い、実施例7(10)と同様の手法により、中間体(C47)および(C48)を得た。

[0328]

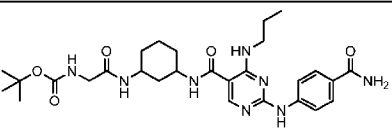
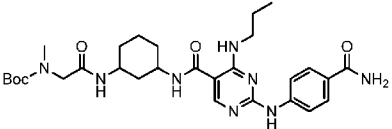
[表29]

化合物 番号	構造	物性データ
C47		MS m/z (M+H) : 563.3
C48		MS m/z (M+H) : 577.3

[0329] (38)

中間体 (C44) を用い、実施例 1 (5) と同様の手法により、中間体 (C49) および (C50) を得た。

[0330] [表30]

化合物 番号	構造	物性データ
C49		—
C50		MS m/z (M+H) : 583.4

[0331] (39)

実施例 1 (6) と同様の手法により、中間体 (C51) ~ (C55) を得た。

[0332]

[表31]

化合物 番号	構造	物性データ
C51		MS m/z (M+H) : 469.3
C52		MS m/z (M+H) : 483.3
C53		MS m/z (M+H) : 491.3
C54		—
C55		MS m/z (M+H) : 477.3

[0333] (40)

実施例7(7)と同様の手法により、中間体(C56)および(C57)を得た。

[0334] [表32]

化合物 番号	構造	物性データ
C56		—
C57		—

[0335] (41)

実施例7(11)と同様の手法により、中間体(C58)～(C76)を

得た。

[0336] [表33]

化合物 番号	構造	物性データ
C58		—
C59		—
C60		—
C61		—
C62		—
C63		—
C64		—
C65		—

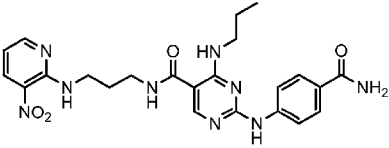
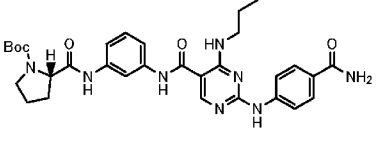
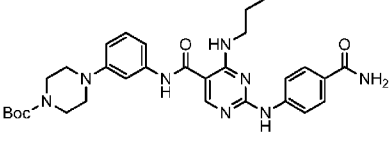
[0337]

[表34]

化合物 番号	構造	物性データ
C66		—
C67		—
C68		—
C69		—
C70		—
C71		—
C72		—
C73		—

[0338]

[表35]

化合物 番号	構造	物性データ
C74		—
C75		—
C76		—

[0339] (42)

実施例1(6)と同様の手法により、中間体(C77)～(C92)を得た。

[0340]

[表36]

化合物 番号	構造	物性データ
C77		MS m/z (M+H) : 491.2
C78		—
C79		—
C80		—
C81		—
C82		—
C83		—
C84		—

[0341]

[表37]

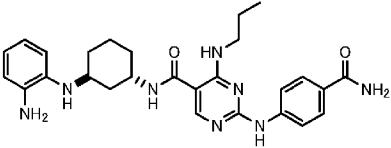
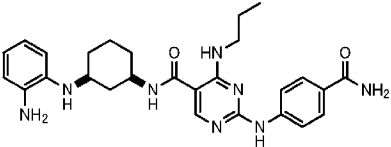
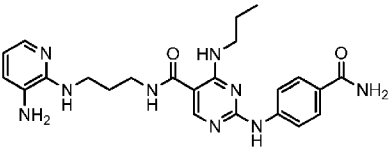
化合物 番号	構造	物性データ
C85		—
C86		—
C87		—
C88		—
C89		—
C90		—
C91		MS m/z (M+H) : 503.2
C92		—

[0342] (43)

中間体 (C72) ~ (C74) を用い、実施例 8 (10) と同様の手法により、中間体 (C93) ~ (C95) を得た。

[0343]

[表38]

化合物 番号	構造	物性データ
C93		—
C94		—
C95		—

[0344] [実施例 9]

実施例 7 と同様の手法により、化合物（3-2）～（3-31）を得た。

[0345]

[表39]

化合物 番号	構造	物性データ
3-2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.77 (1H, s), 9.03 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.33–8.29 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.92–7.78 (6H, m), 7.15 (1H, s), 6.32 (1H, dd, $J=16.8, 10.2\text{Hz}$), 6.08 (1H, dd, $J=16.8, 2.6\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=10.2, 2.6\text{Hz}$), 3.75–3.38 (6H, m), 1.98–1.94 (1H, m), 1.76–1.56 (5H, m), 1.35–1.03 (4H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
3-3		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.26 (1H, s), 7.85–7.78 (4H, m), 6.80 (1H, dt, $J=15.2, 6.4\text{Hz}$), 6.08 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.93–3.82 (4H, m), 3.49 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.18–3.11 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.75–1.61 (4H, m), 1.30–1.01 (9H, m).
3-4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9.76 (1H, s), 9.04 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.52 (1H, s), 8.06 (1H, dd, $J=25.1, 7.9\text{Hz}$), 7.88–7.78 (6H, m), 7.15 (1H, s), 6.61–6.31 (2H, m), 3.95 (2H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.75–3.38 (4H, m), 3.03 (3H, s), 2.96 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.15 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.96 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 1.75–1.56 (5H, m), 1.34–1.15 (4H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
3-5		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.49 (1H, s), 7.80 (4H, s), 7.72 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31–7.25 (2H, m), 7.23–7.18 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=10.6, 4.8\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.31 (6H, s), 1.70 (2H, dd, $J=13.9, 7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
3-6		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.48 (1H, s), 7.87–7.78 (4H, m), 7.64–7.51 (4H, m), 6.89 (1H, dt, $J=15.4, 6.3\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.52 (2H, dd, $J=12.9, 6.9\text{Hz}$), 3.18 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 1.79–1.67 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
3-7		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.56 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.90–7.83 (4H, m), 7.31–7.29 (3H, m), 6.32 (1H, dt, $J=6.3, 1.7\text{Hz}$), 6.10 (1H, q, $J=6.3\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.53 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.45 (2H, dd, $J=6.3, 1.7\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 1.78–1.66 (2H, m), 1.46 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0346]

[表40]

化合物 番号	構造	物性データ
3-8		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.07 (1H, s), 10.03 (1H, s), 9.88 (1H, s), 8.83 (1H, t, J=5.6Hz), 8.72 (1H, s), 8.48 (1H, t, J=5.9Hz), 8.06 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=9.2Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.36-7.14 (4H, m), 6.36 (1H, dd, J=17.2, 9.9Hz), 6.12 (1H, dd, J=17.2, 2.6Hz), 5.64 (1H, dd, J=9.9, 2.0Hz), 3.98 (2H, d, J=5.9Hz), 3.47 (2H, q, J=6.6Hz), 1.72-1.58 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz).
3-9		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.01 (1H, s), 9.94-9.84 (2H, m), 8.83 (1H, brs), 8.72 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.36-7.16 (4H, m), 6.76-6.66 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=14.5Hz), 5.16-5.04 (1H, m), 3.47 (2H, q, J=6.6Hz), 3.04 (3H, s), 1.86 (3H, d, J=6.6Hz), 1.72-1.58 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=7.3Hz), 0.98 (3H, t, J=7.6Hz).
3-10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.04-9.94 (2H, m), 9.88 (1H, s), 8.83 (1H, brs), 8.72 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.6Hz), 7.86-7.78 (3H, m), 7.36-7.16 (4H, m), 5.21 (1H, s), 5.10-4.90 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.00 (3H, brs), 1.87 (3H, s), 1.70-1.60 (2H, m), 1.48-1.38 (3H, m), 0.98 (3H, t, J=7.3Hz).
3-11		m/z [M+H] $^+$ +557.3
3-12		m/z [M+H] $^+$ +588.3
3-13		m/z [M+H] $^+$ +602.3

[0347]

[表41]

化合物 番号	構造	物性データ
3-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 9.07 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.85 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.76 (4H, s), 7.61 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.23–7.14 (2H, m), 6.90 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.21 (1H, brs), 5.26 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.04–3.02 (5H, m), 2.42 (1H, brs), 2.20 (6H, s), 1.66 (2H, dt, $J=14.4, 7.0\text{Hz}$), 1.44 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
3-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.44 (1H, s), 9.06 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.92 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.75–7.74 (5H, m), 7.58 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.35–7.23 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.16 (1H, brs), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.38–4.18 (2H, m), 3.51 (2H, dd, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$), 3.09 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.89 (3H, s), 2.70 (1H, brs), 2.26 (6H, s), 1.77–1.64 (2H, m), 1.37–1.30 (3H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
3-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 8.38 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.82 (4H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.75 (1H, dt, $J=15.6, 6.1\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.67 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.56–3.49 (4H, m), 3.01 (2H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 2.21 (6H, s), 1.79–1.67 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
3-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 8.53 (1H, s), 7.86 (4H, brs), 7.41–7.35 (2H, m), 7.11–7.04 (1H, m), 6.51–6.46 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 5.44 (1H, d), 4.97–4.76 (3H, m), 3.53 (2H, t), 3.06 (2H, d), 2.21 (6H, s), 1.77–1.66 (2H, m), 1.04 (3H, t).

[0348]

[表42]

化合物 番号	構造	物性データ
3-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.59 (1H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.86 (4H, d), 7.53-7.46 (1H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 6.84 (1H, dt), 6.18 (1H, dt), 3.53 (2H, t), 3.17-3.08 (2H, m), 3.24 (2H, t), 2.24 (6H, s), 1.82-1.59 (2H, m), 1.04 (3H, t).
3-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.67 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.92 (2H, d), 7.33-6.89 (3H, m), 6.69-6.57 (1H, m), 6.51-6.40 (2H, m), 4.09-3.99 (3H, m), 3.59 (4H, m), 3.34-3.00 (2H, m), 2.13 (6H, s), 1.87-1.50 (6H, m), 1.03 (3H, t).
3-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.64 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.92 (2H, d), 7.25-6.90 (3H, m), 6.79-6.67 (1H, m), 6.48-6.31 (2H, m), 4.11-3.39 (7H, m), 3.02 (2H, t), 2.18 (6H, s), 2.18-2.12 (2H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.03 (3H, t).
3-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.63 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.92 (2H, d), 7.11-7.06 (1H, m), 7.05-7.0 (1H, m), 6.96-6.90 (1H, m), 6.81-6.69 (1H, m), 6.57 (1H, dt), 6.36 (1H, d), 3.3.82-3.40 (7H, m), 3.04 (2H, d), 2.17 (6H, s), 2.08-2.03 (4H, m), 1.80-1.66 (4H, m), 1.04 (3H, t).
3-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.56 (1H, s), 8.01 (2H, d), 7.93 (2H, d), 7.24-7.19 (1H, m), 7.15-7.03 (2H, m), 6.60-6.51 (3H, m), 3.87-3.43 (10H, m), 3.06-2.94 (2H, m), 2.17 (6H, s), 1.74 (2H, dt), 1.41 (2H, dd), 1.03 (3H, t).
3-23		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.73 (1H, s), 8.01 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.60-7.52 (1H, m), 7.47-7.40 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.18 (1H, m), 5.83 (1H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 3.83-3.69 (1H, m), 3.61-3.53 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.17 (6H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.03 (3H, t).
3-24		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.40 (1H, s), 7.86-7.83 (4H, brs), 6.75 (1H, dt), 6.13 (1H, d), 3.50 (2H, t), 3.39 (2H, t), 3.32-3.28 (2H, t), 3.09 (2H, d), 2.66 (2H, t), 2.23 (6H, s), 1.80-1.61 (4H, m), 1.10 (6H, s), 1.03 (3H, t).

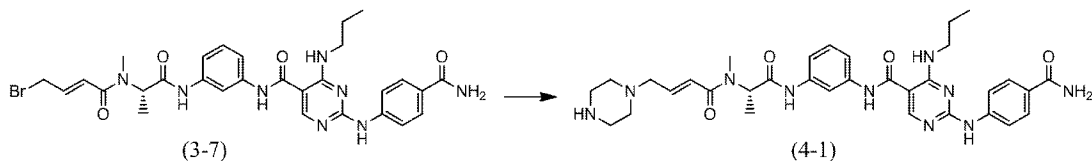
[0349]

[表43]

化合物 番号	構造	物性データ
3-25		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.38 (1H, s), 7.86-7.83 (1H, brs), 6.73 (1H, dt), 6.18 (1H, d), 3.50 (2H, t), 3.40-3.31 (4H, m), 3.05 (2H, d), 2.31-2.11 (3H, m), 2.20 (6H, s), 1.80-1.45 (8H, m), 1.04-0.93 (4H, m), 1.03 (3H, t).
3-26		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.45 (1H, s), 8.36 (4H, s), 6.74 (1H, dt), 6.08 (1H, d), 3.50 (2H, t), 3.41-3.28 (3H, m), 3.06 (2H, m), 2.32-2.10 (3H, m), 2.22 (6H, s), 1.80-1.63 (8H, m), 1.05-0.90 (4H, m), 1.03 (3H, t).
3-27		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.48 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.91 (2H, d), 7.33 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.88 (1H, dt), 6.78 (1H, d), 6.63 (1H, t), 6.37 (1H, d), 4.09-3.98 (1H, m), 3.55-3.43 (3H, m), 3.07 (2H, d), 2.05 (6H, s), 1.96-1.50 (8H, m), 1.01 (3H, t).
3-28		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.51 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.91 (2H, d), 7.33 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.88 (1H, dt), 6.78 (1H, d), 6.63 (1H, t), 6.37 (1H, d), 4.37-4.25 (1H, m), 3.90-3.77 (1H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.07 (2H, d), 2.05 (6H, s), 1.96-1.50 (8H, m), 1.01 (3H, t).
3-29		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.37 (1H, s), 7.93-7.90 (1H, m), 7.85-7.83 (4H, brs), 7.50-7.45 (1H, m), 6.90 (1H, dt), 6.63-6.56 (1H, m), 3.54-3.37 (4H, m), 3.23-3.12 (4H, m), 2.15 (6H, s), 1.98-1.83 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.03 (3H, t).
3-30		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 10.06-9.98 (2H, m), 9.88 (1H, s), 8.84 (1H, brs), 8.72 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.92-7.78 (5H, m), 7.34-7.14 (4H, m), 6.66-6.54 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.54-4.48 (1H, m), 3.74-3.58 (2H, m), 3.52-3.42 (2H, m), 3.04 (2H, d, J=5.3 Hz), 2.16 (6H, s), 2.00-1.86 (4H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7.6 Hz).
3-31		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3) \delta$: 8.68 (1H, s), 8.01 (2H, d), 7.93 (2H, d), 7.47-7.43 (1H, m), 7.28-7.17 (2H, m), 6.81-6.59 (3H, m), 3.83-3.72 (4H, brs), 3.61-3.52 (2H, m), 3.25-3.16 (4H, brs), 3.05 (2H, d), 2.19 (6H, s), 1.74 (2H, dt), 1.03 (3H, t).

[0350] [実施例10]

[化126]



(S, E) - N - (3 - (2 - (4 - ブロモ - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (3-7) 100mg の N, N - ジメチルホルムアミド 2mL 溶液に、室温でピペラジン 135mg を加え、同温度で 1 時間 40 分攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 85% 酢酸エチル / 15% メタノール) で精製し、白色固体の (S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (N - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (4-1) 57mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8.45 (1H, s), 7.84-7.76 (5H, m), 7.45 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.32-7.23 (2H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.28 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.18 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 2.90-2.85 (4H, m), 2.48 (4H, brs), 1.78-1.66 (2H, m), 1.43 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0351] [実施例 11]

実施例 10 と同様の手法により、化合物 (4-2) ~ (4-15) を得た。

[0352]

[表45]

化合物 番号	構造	物性データ
4-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.56 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.89-7.82 (4H, m), 7.30-7.23 (3H, m), 6.87 (1H, dt, $J=15.0, 7.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.35-3.30 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.10-3.01 (2H, m), 1.71 (2H, dt, $J=14.5, 7.3\text{Hz}$), 1.47 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.06-1.01 (15H, m).
4-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.44 (1H, s), 7.82-7.75 (5H, m), 7.46 (1H, dt, $J=4.5, 2.2\text{Hz}$), 7.31-7.27 (2H, m), 6.99 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.30 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.28 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 2.56 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.76-1.64 (2H, m), 1.43 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.08-0.99 (9H, m).
4-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.45 (1H, s), 7.91-7.76 (5H, m), 7.43 (1H, s), 7.34-7.28 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.65-3.27 (6H, m), 3.07 (3H, s), 2.70-2.43 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.72-1.67 (2H, m), 1.44 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
4-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.55 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.89-7.82 (4H, m), 7.30-7.28 (3H, m), 6.86 (1H, dt, $J=15.6, 5.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.60 (1H, dd, $J=9.9, 4.6\text{Hz}$), 4.44 (1H, dd, $J=9.9, 4.6\text{Hz}$), 3.54-3.46 (4H, m), 3.16 (3H, s), 2.95 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.86 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 1.78-1.65 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
4-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.44 (1H, s), 7.82-7.76 (5H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31-7.22 (2H, m), 7.02 (1H, dt, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.29 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.53-3.43 (4H, m), 3.08 (3H, s), 1.76-1.64 (2H, m), 1.43 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0354]

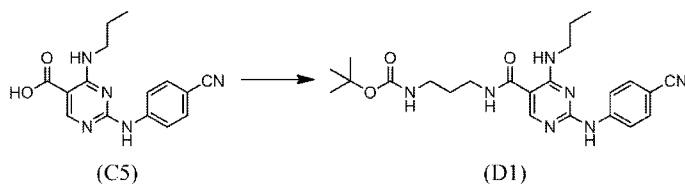
[表46]

化合物番号	構造	物性データ
4-12		m/z [M+H] ⁺ 645.5
4-13		¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 8.47 (1H, s), 7.82-7.79 (5H, m), 7.38-7.33 (3H, m), 6.92 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.54 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.28 (1H, d, J=7.3 Hz), 3.56-3.48 (4H, m), 3.22 (2H, q, J=9.0 Hz), 3.10 (3H, s), 1.78-1.66 (2H, m), 1.45 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.6 Hz).
4-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.43 (1H, s), 7.80-7.73 (5H, m), 7.43 (1H, t, J=2.3 Hz), 7.27 (2H, d, J=5.3 Hz), 6.91 (1H, dd, J=15.2, 7.9 Hz), 6.36 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.30 (1H, q, J=7.3 Hz), 3.49-3.43 (2H, m), 3.17-3.02 (4H, m), 2.26 (6H, s), 1.74-1.62 (2H, m), 1.43 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.21 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3 Hz).
4-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.42 (1H, s), 7.80-7.73 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.28 (2H, t, J=5.9 Hz), 6.83 (1H, dd, J=15.2, 9.2 Hz), 6.34 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.30 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.48-3.40 (2H, m), 3.09 (3H, s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.27 (6H, d, J=2.6 Hz), 1.72-1.64 (3H, m), 1.55-1.43 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.6 Hz), 0.88 (3H, dt, J=7.4, 3.1 Hz).

[0355] [実施例 1 2]

(1)

[化127]

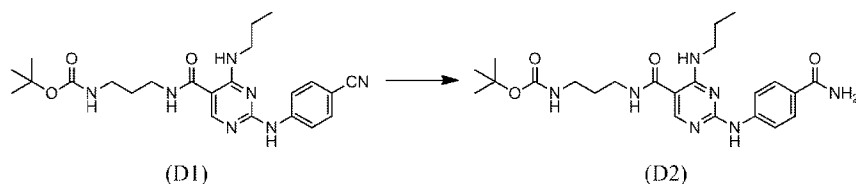


2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (C5) 328mg、N-Boc-1,3-プロパンジアミン289 μ L、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩846mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物676mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド10mLおよびトリエチルアミン306 μ Lを加

え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：50-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の *tert*-ブチル（3-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）カルバマート（D1）224mgを得た。

[0356] (2)

[化128]

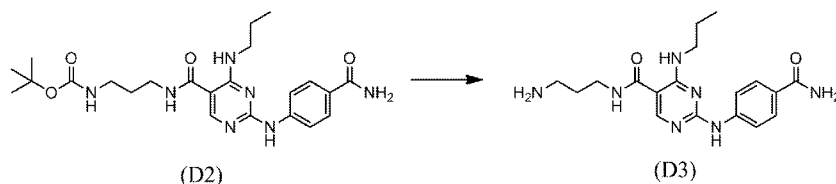


tert-ブチル（3-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）カルバマート（D1）220mgのエタノール4mLおよびジメチルスルホキシド4mL溶液に、室温で1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液2.4mLおよび35%過酸化水素水750 μ Lを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に水を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の *tert*-ブチル（3-（2-（（4-カルバモイルフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）カルバマート（D2）195mgを得た。

MS m/z (M+H) : 472.3

[0357] (3)

[化129]

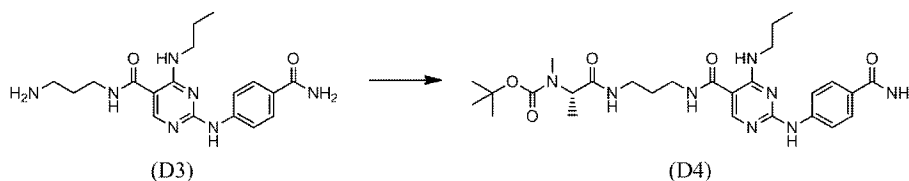


tert-ブチル (3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)カルバマート (D2) 190mgのクロロホルム8mLおよびメタノール2mL懸濁液に、室温でトリフルオロ酢酸1mLを加え、同温度で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、N-(3-アミノプロピル)-2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (D3) トリフルオロ酢酸塩280mgを得た。

MS m/z (M+H) : 372.3

[0358] (4)

[化130]

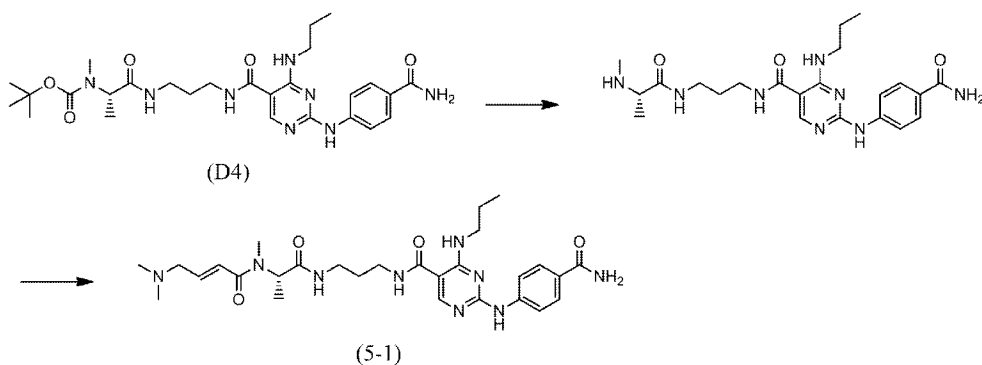


N-(3-アミノプロピル)-2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (D3) トリフルオロ酢酸塩100mg、N-Boc-N-メチル-L-アラニン47mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩128mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物102mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド2mLおよびトリエチルアミン116 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の(S)-*tert*-ブチル (1-((3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (D4) 103mgを得た。

MS m/z (M+H) : 557.3

[0359] (5)

[化131]



(S)-tert-ブチル (1-((3-(2-(4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (D4) を用い、実施例 1 (6) および実施例 1 (8) と同様の手法により、白色固体の (S, E)-2-(4-カルバモイルフェニル)アミノ)-N-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド)プロパンアミド)プロピル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (5-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.76 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 8.50 (1H, s), 8.28 (1H, brs), 7.88-7.78 (6H, m), 7.15 (1H, s), 6.66-6.50 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.46-3.39 (2H, m), 3.25-2.75 (10H, m), 2.14 (6H, s), 1.66-1.61 (4H, m), 1.30-1.22 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

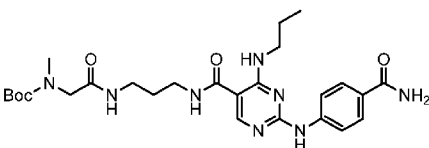
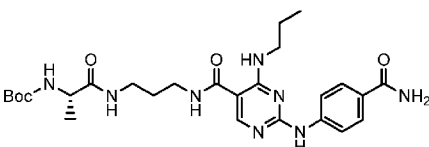
[0360] [実施例 1 3]

(1)

中間体 (D3) を用い、実施例 1 2 (4) と同様の手法により、中間体 (D5) および (D6) を得た。

[0361]

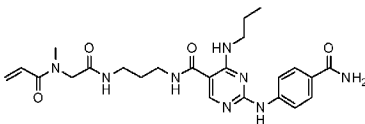
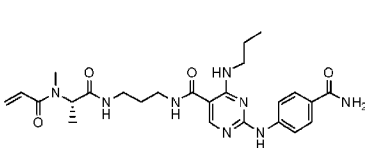
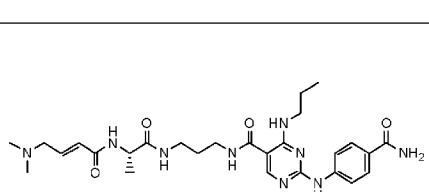
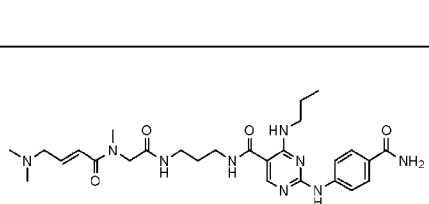
[表47]

化合物番号	構造	物性データ
D5		M S m / z (M + H) : 543.4
D6		—

[0362] (2)

中間体 (D4) ~ (D6) を用い、実施例 1 (6) ~ (8) と同様の手法により、化合物 (5-2) ~ (5-5) を得た。

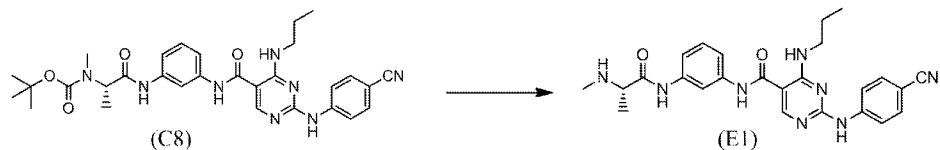
[0363] [表48]

化合物番号	構造	物性データ
5-2		M S m / z (M + H) : 497.4
5-3		¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 8.34 (1H, s), 7.80 (4H, s), 6.63 (1H, dd, J=16.5, 10.6Hz), 6.35 (1H, d, J=16.5Hz), 5.80 (1H, d, J=10.6Hz), 5.15 (1H, q, J=6.8Hz), 3.38-3.29 (6H, m), 3.06 (3H, s), 1.75-1.68 (4H, m), 1.40 (3H, d, J=6.8Hz), 1.03 (3H, t, J=7.3Hz).
5-4		¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 8.37 (1H, s), 7.83 (4H, d, J=2.6Hz), 6.80 (1H, dt, J=15.6, 6.4Hz), 6.09 (1H, d, J=15.6Hz), 4.47 (1H, q, J=7.3Hz), 3.49 (2H, t, J=7.3Hz), 3.36-3.28 (4H, m), 3.19-3.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.80-1.63 (4H, m), 1.41 (3H, d, J=7.3Hz), 1.04 (3H, t, J=7.6Hz).
5-5		¹ H-NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) δ : 8.35 (1H, s), 7.86-7.80 (4H, m), 6.90-6.81 (1H, m), 6.55 (1H, d, J=15.2Hz), 4.09 (2H, s), 3.50 (2H, t, J=6.3Hz), 3.36-3.31 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.18-3.08 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.76-1.61 (4H, m), 1.05 (3H, t, J=7.3Hz).

[0364] [実施例 14]

(1)

[化132]

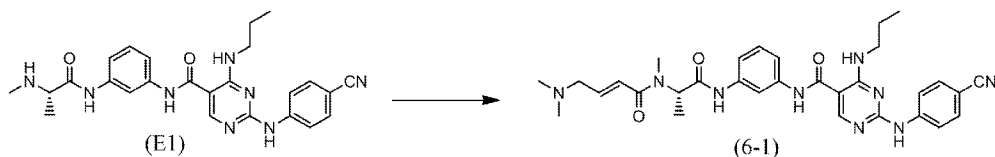


(S) -tert-ブチル (1-((3-(2-(4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (C8) 325mgの1, 4-ジオキサン6mL懸濁液に、室温で4.0mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン溶液6mLを加え、同温度で4時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物を濾取し、(S)-2-((4-シアノフェニル)アミノ)-N-(3-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)フェニル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (E1) 2塩酸塩302mgを得た。

MS m/z (M+H) : 473.2

[0365] (2)

[化133]



(S)-2-((4-シアノフェニル)アミノ)-N-(3-(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)フェニル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (E1) 2塩酸塩58mg、4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩33mgおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩38mgのN, N-ジメチルホルムアミド1mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン174 μ Lを加え、同温度で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥した。得られた固形物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 98-88%酢酸エチル/メタノール) で精製

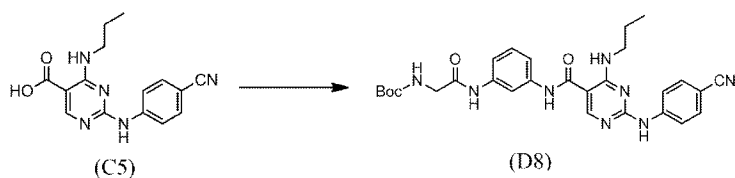
し、白色固体の (S, E) - 2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (6-1) 41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.84 (1H, s), 8.79 (1H, brs), 8.38 (1H, s), 7.85 (2H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.24 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.99 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.30 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.52-3.42 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.76-1.66 (2H, m), 1.43 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

[0366] [実施例 1 5]

(1)

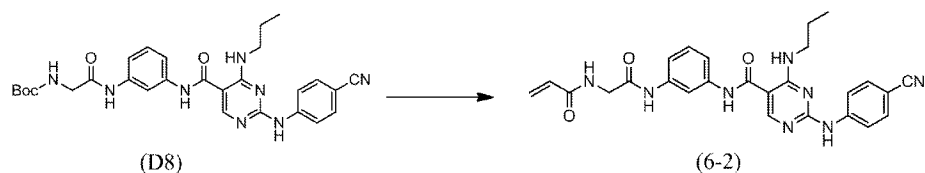
[化134]



tert-ブチル (2 - ((3 - アミノフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバマート (B 1) および 2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボン酸 (C 5) を用い、実施例 1 2 (1) と同様の手法により、tert-ブチル (2 - ((3 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) フェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバマート (D 8) を得た。

[0367] (2)

[化135]



tert-ブチル (2 - ((3 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミ

ノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) フェニル
) アミノ) - 2 - オキソエチル) カルバマート (D 8) を用い、実施例 1 (6) および実施例 1 (7) と同様の手法により、白色固体の N - (3 - (2 - (アクリルアミド) アセトアミド) フェニル) - 2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (6-2) を得た。

MS m/z [M+H] : 499.3

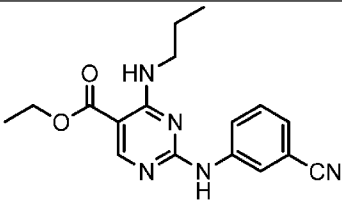
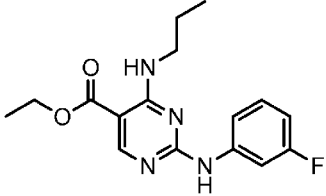
[0368] [実施例 16]

(1)

中間体 (C 3) を用い、実施例 7 (4) と同様の手法により、中間体 (E 2) を得た。

中間体 (A 1) を用い、実施例 7 (1) と同様の手法により、中間体 (E 3) を得た。

[0369] [表49]

化合物 番号	構造	物性データ
E2		—
E3		MS m/z (M+H) : 319.2

[0370] (2)

中間体 (E 2) および (E 3) を用い、実施例 7 (5) と同様の手法により、中間体 (E 27) および (E 28) を得た。

[0371]

[表50]

化合物 番号	構造	物性データ
E27		M S m / z (M + H) : 298 . 1
E28		M S m / z (M + H) : 290 . 1

[0372] (3)

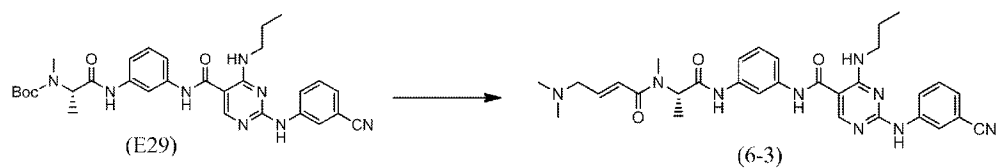
中間体 (E 2 7) および (E 2 8) を用い、実施例 7 (9) と同様の手法により中間体 (E 2 9) および (E 3 0) を得た。

[0373] [表51]

化合物 番号	構造	物性データ
E29		M S m / z (M + H) : 573 . 3
E30		M S m / z (M + H) : 566 . 3

[0374] (4)

[化136]



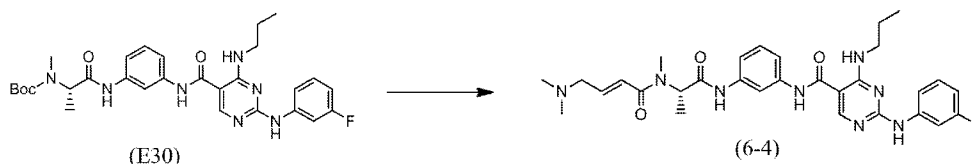
(S) -tert-ブチル (1 - ((3 - (2 - ((3 -シアノフェニル) アミノ) -4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) フェニル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマ

ート (E 29) を用い、実施例 14 (1) および実施例 14 (2) と同様の手法により、白色固体の (S, E) - 2 - ((3 - シアノフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (6-3) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 10.03 (1H, s), 10.00 (1H, s), 9.95 (1H, s), 8.86 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.36-7.20 (3H, m), 6.68-6.54 (2H, m), 5.14-5.06 (1H, m), 3.46 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.05 (5H, brs), 2.15 (6H, s), 1.70-1.58 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0375] [実施例 17]

[化137]



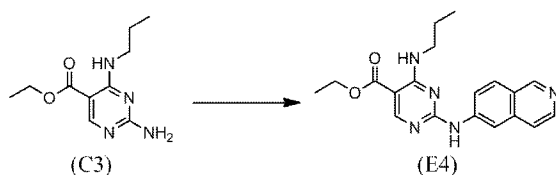
(S) - t e r t - ブチル (1 - ((3 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (E 30) を用い、実施例 14 (1) および実施例 14 (2) と同様の手法により、白色固体の (S, E) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (6-4) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.86 (1H, s), 8.76 (1H, brs), 8.37 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.84-7.78 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.28-7.10 (4H, m), 6.98 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.75-6.68 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.30 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.52-3.44 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.26 (6H, s), 1.74-1.64 (2H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0376] [実施例 18]

(1)

[化138]

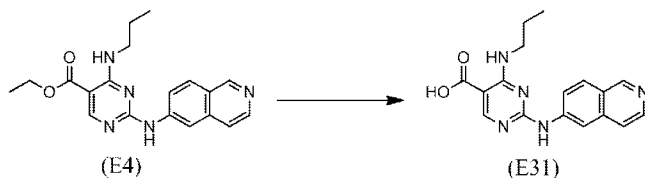


6-ブロモイソキノリンを用い、実施例7(4)と同様の手法により、エチル 2-((イソキノリン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート(E4)を得た。

MS m/z (M+H) : 352.2

[0377] (2)

[化139]

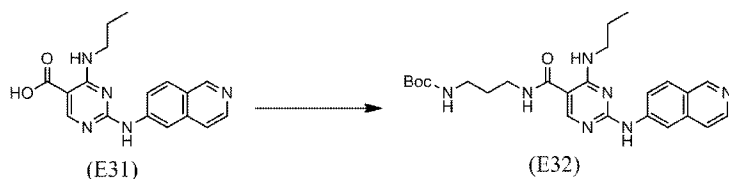


エチル 2-((イソキノリン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート(E4)を用い、実施例7(5)と同様の手法により、2-((イソキノリン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(E31)を得た。

MS m/z (M+H) : 324.2

[0378] (3)

[化140]



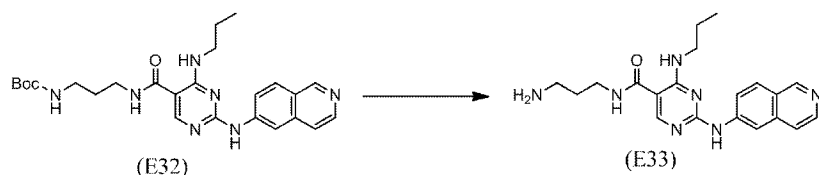
2-((イソキノリン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(E31)を用い、実施例12(1)と同様の手

法により、tert-ブチル (3- (2- ((イソキノリン-6-イル) アミノ) -4- (プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) プロピル) カルバマート (E 3 2) を得た。

MS m/z (M+H) : 480.3

[0379] (4)

[化141]



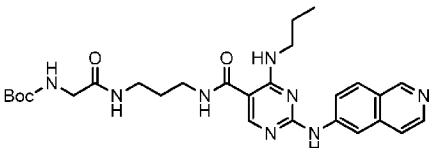
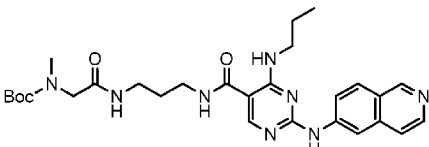
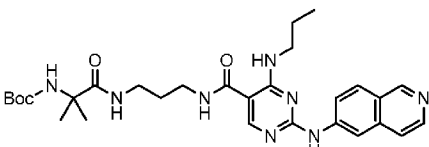
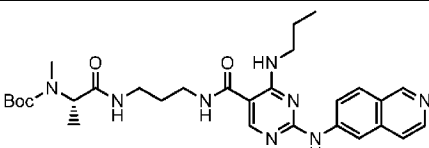
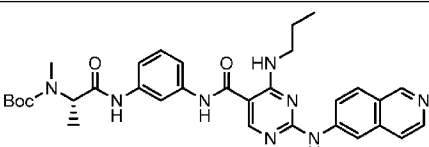
tert-ブチル (3- (2- ((イソキノリン-6-イル) アミノ) -4- (プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) プロピル) カルバマート (E 3 2) を用い、実施例 1 2 (3) と同様の手法により、N- (3-アミノプロピル) -2- ((イソキノリン-6-イル) アミノ) -4- (プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド (E 3 3) を得た。

[0380] (5)

実施例 1 2 (4) と同様の手法により、中間体 (E 3 4) ~ (E 3 8) を得た。

[0381]

[表52]

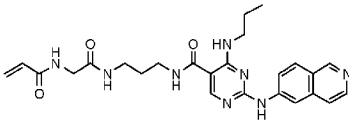
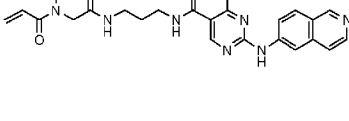
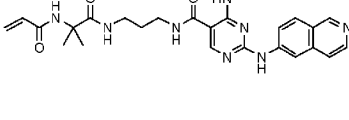
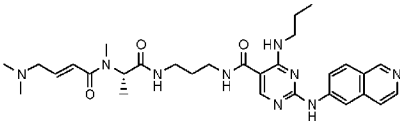
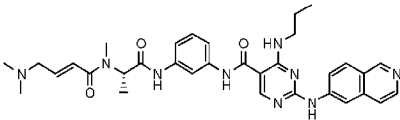
化合物 番号	構造	物性データ
E34		M S m / z (M + H) : 537.3
E35		—
E36		—
E37		—
E38		M S m / z (M + H) : 599.3

[0382] (6)

実施例1または実施例14と同様の手法により、化合物(6-5)～(6-9)を得た。

[0383]

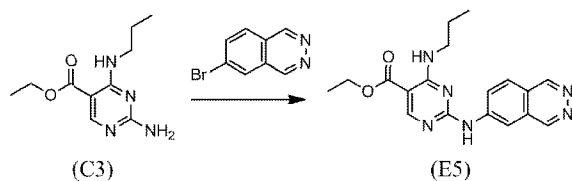
[表53]

化合物 番号	構造	物性データ
6-5		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.02 (1H, s), 9.11 (2H, brs), 8.62 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.40–8.30 (3H, m), 8.02–7.92 (2H, m), 7.86 (1H, dd, $J=8.9$, 1.7Hz), 7.58 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=17.2$, 9.9Hz), 6.10 (1H, dd, $J=17.2$, 2.6Hz), 5.61 (1H, dd, $J=10.2$, 2.3Hz), 3.76 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.56–3.46 (2H, m), 3.28–3.20 (2H, m), 3.18–3.08 (2H, m), 1.74–1.60 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz).
6-6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.10 (1H, s), 9.01 (1H, brs), 8.48–8.42 (3H, m), 7.87 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.70 (1H, brs), 7.62 (1H, dd, $J=9.2$, 2.0Hz), 7.53 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.45 (1H, brs), 6.97 (1H, brs), 6.64 (1H, dd, $J=16.8$, 10.2Hz), 6.40 (1H, dd, $J=16.5$, 2.0Hz), 5.80 (1H, dd, $J=10.2$, 1.7Hz), 4.08 (2H, s), 3.58–3.50 (2H, m), 3.44–3.34 (4H, m), 3.22 (3H, s), 1.82–1.70 (4H, m), 1.06 (3H, t, $J=7.3$ Hz).
6-7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.07 (1H, s), 9.03 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.51 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.14 (1H, brs), 7.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.71 (1H, brs), 7.62 (1H, dd, $J=8.6$, 2.0Hz), 7.50 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.22 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 6.87 (1H, s), 6.28 (1H, dd, $J=17.2$, 2.0Hz), 6.17 (1H, dd, $J=16.8$, 9.6Hz), 5.63 (1H, dd, $J=9.9$, 2.0Hz), 3.53 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.46–3.36 (4H, m), 1.80–1.70 (4H, m), 1.61 (6H, s), 1.05 (3H, t, $J=7.6$ Hz).
6-8		MS m/z ($M+H$) : 576.3
6-9		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.13 (1H, s), 10.06 (1H, s), 9.95 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.88 (1H, brs), 8.77 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 8.10 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 7.38–7.22 (3H, m), 6.70–6.54 (2H, m), 5.16–5.06 (1H, m), 3.56 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.14 (6H, s), 1.78–1.64 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.00 (3H, t, $J=7.6$ Hz).

[0384] [実施例 19]

(1)

[化142]

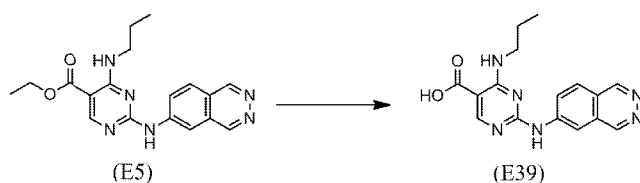


6-ブロモフタラジンをうい、実施例7(4)と同様の手法により、エチル 2-((フタラジン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート(E5)を得た。

MS m/z (M+H) : 353.2

[0385] (2)

[化143]

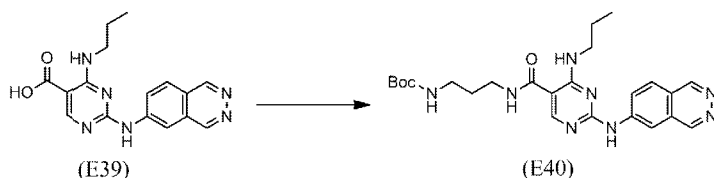


エチル 2-((フタラジン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシラート(E5)をうい、実施例7(5)と同様の手法により、2-((フタラジン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(E39)を得た。

MS m/z (M+H) : 325.2

[0386] (3)

[化144]



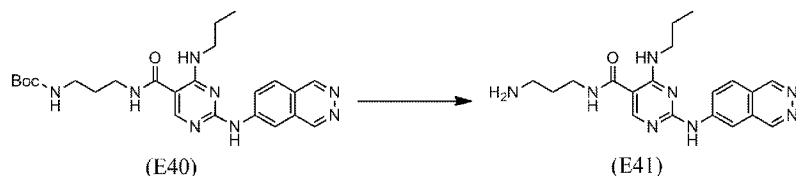
2-((フタラジン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸(E39)をうい、実施例12(1)と同様の手法により、tert-ブチル-(3-(2-((フタラジン-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)プロピル)カルボキシラート(E40)を得た。

ル) カルバマート (E 4 0) を得た。

MS m/z (M+H) : 481.3

[0387] (4)

[化145]

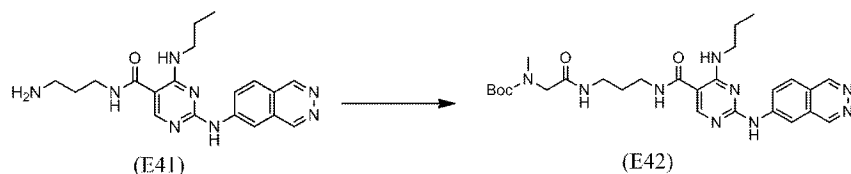


tert-ブチル - (3 - (2 - ((フタラジン - 6 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) プロピル) カルバマート (E 4 0) を用い、実施例 1 2 (3) と同様の手法により、N - (3 - アミノプロピル) - (2 - ((フタラジン - 6 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (E 4 1) を得た。

MS m/z (M+H) : 381.3

[0388] (5)

[化146]

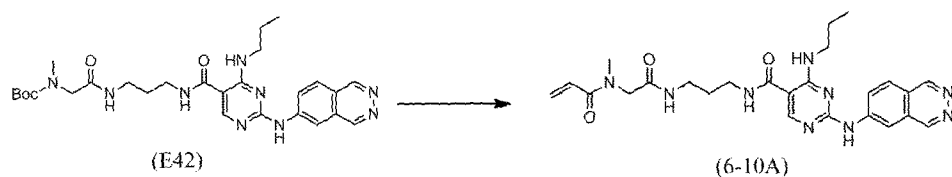


N - (3 - アミノプロピル) - (2 - ((フタラジン - 6 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド (E 4 1) を用い、実施例 1 2 (4) と同様の手法により、tert-ブチル メチル (2 - オキソ - 2 - ((3 - (2 - ((フタラジン - 6 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド) プロピル) アミノ) エチル) カルバマート (E 4 2) を得た。

MS m/z (M+H) : 552.3

[0389] (6)

[化147]



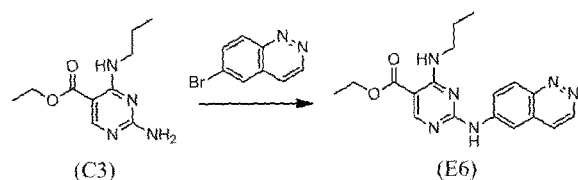
tert-ブチル メチル (2-オキソ-2-((3-(2-(フタラジン-6-イル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) プロピル) アミノ) エチル) カルバマート (E42) を用い、実施例1と同様の手法により、N-(3-(2-(N-メチルアクリルアミド) アセトアミド) プロピル)-2-(フタラジン-6-イル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド (6-10A) を得た。

MS m/z [M+H] : 506.3

[0390] [実施例20]

(1)

[化148]

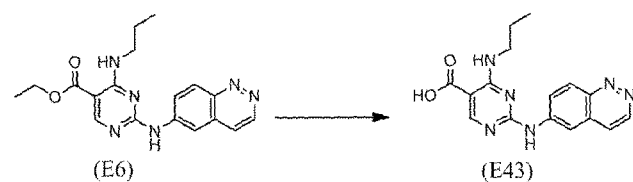


6-ブロモシンノリンを用い、実施例7(4)と同様の手法により、エチル 2-(シンノリン-6-イル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキシラート (E6) を得た。

MS m/z (M+H) : 353.2

[0391] (2)

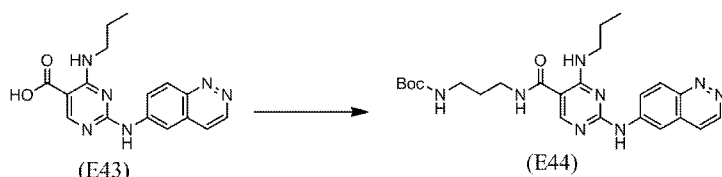
[化149]



エチル 2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキシラート (E 6) を用い、実施例 7 (5) と同様の手法により、2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボン酸 (E 4 3) を得た。

[0392] (3)

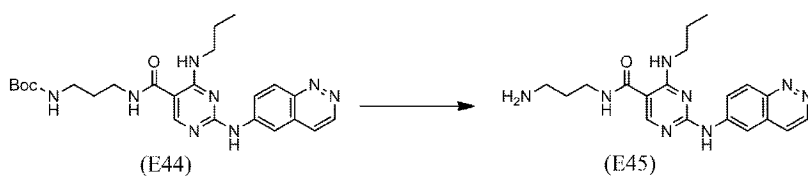
[化150]



2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボン酸 (E 4 3) を用い、実施例 1 2 (1) と同様の手法により、tert-ブチル (3-(2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) プロピル) カルバマート (E 4 4) を得た。

[0393] (4)

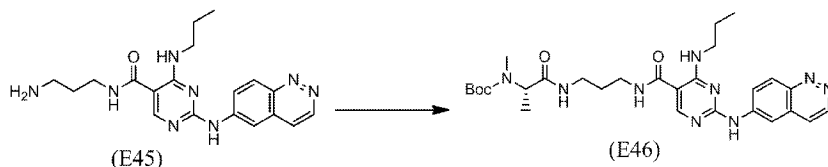
[化151]



tert-ブチル (3-(2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド) プロピル) カルバマート (E 4 4) を用い、実施例 1 2 (3) と同様の手法により、N-(3-アミノプロピル)-2-((シンノリン-6-イル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボキサミド (E 4 5) を得た。

[0394] (5)

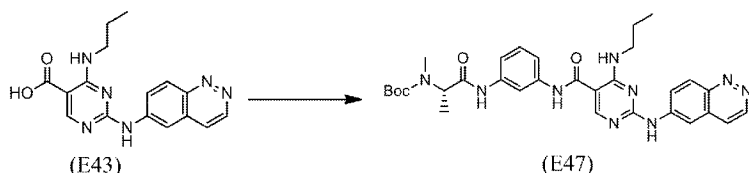
[化152]



N-（3-アミノプロピル）-2-（（シンノリン-6-イル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド（E45）を用い、実施例12（4）と同様の手法により、（S）-tert-ブチル（1-（（3-（2-（（シンノリン-6-イル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（E46）を得た。

[0395]（6）

[化153]



2-（（シンノリン-6-イル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボン酸（E43）を用い、実施例7（9）と同様の手法により、（S）-tert-ブチル（1-（（3-（2-（（シンノリン-6-イル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（E47）を得た。

[0396]（7）

中間体（E46）および（E47）を用い、実施例1または実施例14と同様の手法により、化合物（6-10B）および（6-11）を得た。

[0397]

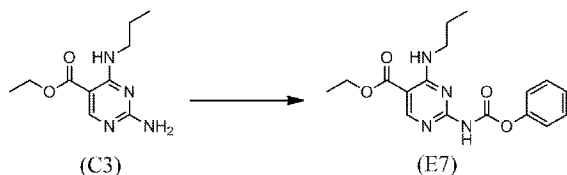
[表54]

化合物 番号	構造	物性データ
6-10B		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.24 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.58 (1H, s), 8.40-8.30 (2H, m), 8.08 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 3.57-3.38 (4H, m), 3.35-2.98 (5H, m), 2.93 (3H, s), 2.15 (6H, s), 1.75-1.60 (4H, m), 1.23 (3H, d), 0.99 (3H, t).
6-11		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.35 (1H, s), 10.10 (1H, s), 9.96 (1H, s), 9.18 (1H, d), 8.89 (1H, t), 8.79 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.14-8.09 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.37-7.22 (3H, m), 6.66-6.54 (2H, m), 3.57 (2H, q), 3.07-3.02 (5H, brs), 2.16 (6H, s), 2.16-2.11 (1H, m), 1.71 (2H, dt), 1.36 (3H, d), 1.00 (3H, t).

[0398] [実施例 2 1]

(1)

[化154]

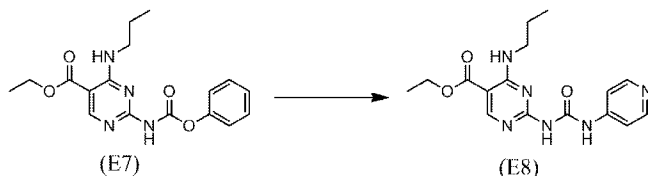


エチル 2-アミノ-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート (C3) 5.00gおよびピリジン2.2mLのN, N-ジメチルホルムアミド45mL溶液に、氷冷下でクロロギ酸フェニル3.1mLを滴下し、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に氷冷下でピリジン1.0mLおよびクロロギ酸フェニル1.5mLを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込んだ。固形物を濾取し、減圧下で乾燥させ、白色固体のエチル 2-((フェノキシカルボニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート (E7) 2.89gを得た。

MS m/z [M+H]⁺ : 345.2

[0399] (2)

[化155]

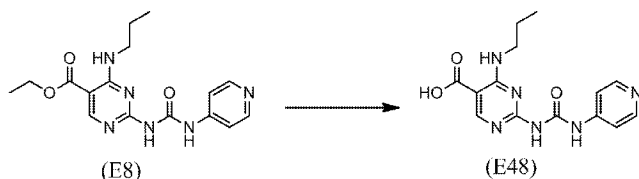


エチル 2-((フェノキシカルボニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート (E7) 2.89gおよび4-アミノピリジン3.16gに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド30mLを加え、70℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を水300mLに注ぎ込んだ。固形物を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）で精製し、白色固体のエチル 4-(プロピルアミノ)-2-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ピリミジン-5-カルボキシレート (E8) 830mgを得た。

MS m/z $[M+H]^+$: 345.2

[0400] (3)

[化156]

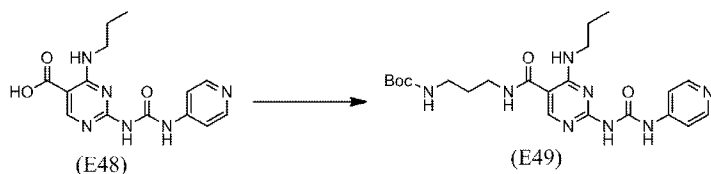


エチル 4-(プロピルアミノ)-2-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ピリミジン-5-カルボキシレート (E8) を用い、実施例7(5)と同様の手法により、4-(プロピルアミノ)-2-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ピリミジン-5-カルボン酸 (E48) を得た。

MS m/z $(M+H)^+$: 317.2

[0401] (4)

[化157]

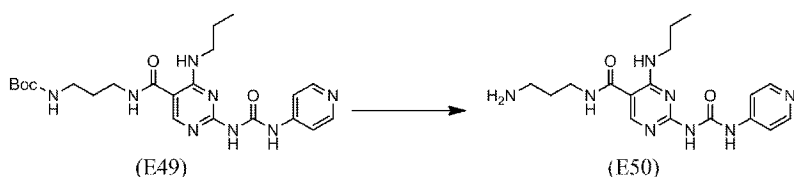


4-（プロピルアミノ）-2-（3-（ピリジン-4-イル）ウレイド）
 プリミジン-5-カルボン酸（E48）を用い、実施例12（1）と同様の
 手法により、tert-ブチル（3-（4-（プロピルアミノ）-2-（
 3-（ピリジン-4-イル）ウレイド）プリミジン-5-カルボキサミド）
 プロピル）カルバマート（E49）を得た。

MS m/z (M+H) : 473.3

[0402] (5)

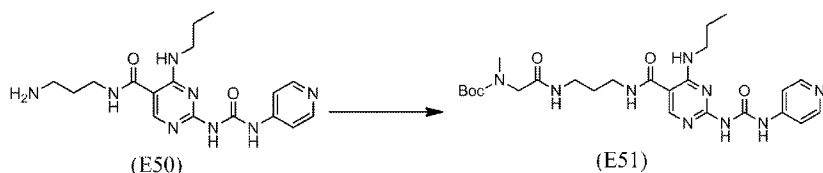
[化158]



tert-ブチル（3-（4-（プロピルアミノ）-2-（3-（ピ
 リジン-4-イル）ウレイド）プリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）
 カルバマート（E49）を用い、実施例12（3）と同様の手法により、N-
 （3-アミノプロピル）-4-（プロピルアミノ）-2-（3-（ピリジ
 ン-4-イル）ウレイド）プリミジン-5-カルボキサミド（E50）を得
 た。

[0403] (6)

[化159]

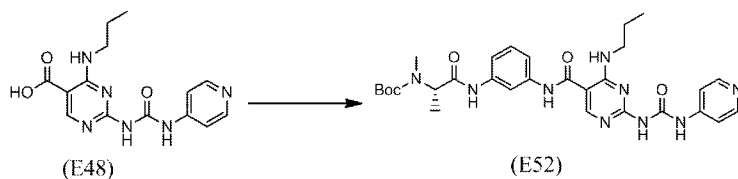


N-（3-アミノプロピル）-4-（プロピルアミノ）-2-（3-（ピ
 リジン-4-イル）ウレイド）プリミジン-5-カルボキサミド（E50）
 を用い、実施例12（4）と同様の手法により、tert-ブチル メチル
 （2-オキソ-2-（（3-（4-（プロピルアミノ）-2-（3-（ピリ
 ジン-4-イル）ウレイド）プリミジン-5-カルボキサミド）プロピル）
 アミノ）エチル）カルバマート（E51）を得た。

MS m/z (M+H) : 544.3

[0404] (7)

[化160]



4-(プロピルアミノ)-2-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ピリミジン-5-カルボン酸 (E48) を用い、実施例 7 (9) と同様の手法により、(S)-tert-ブチル メチル (1-オキソ-1-((3-(4-(プロピルアミノ)-2-(3-(ピリジン-4-イル)ウレイド)ピリミジン-5-カルボキサミド)フェニル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバマート (E52) を得た。

MS m/z (M+H) : 592.3

[0405] (8)

実施例 1 または実施例 14 と同様の手法により、化合物 (6-12) ~ (6-15) を得た。

[0406]

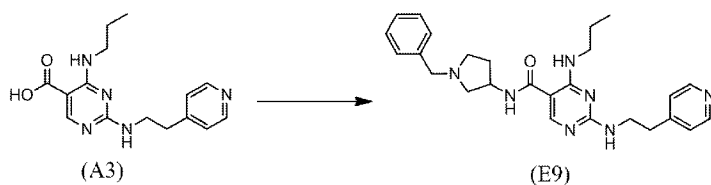
[表55]

化合物番号	構造	物性データ
6-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.47–8.46 (1H, m), 8.39–8.38 (2H, m), 7.63–7.62 (2H, m), 6.81–6.62 (1H, m), 6.27–6.21 (1H, m), 5.78–5.72 (1H, m), 4.12–3.99 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.37 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.21 (3H, s), 3.14–3.04 (2H, m), 1.93–1.64 (4H, m), 1.14–0.90 (3H, m).
6-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 11.66 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 8.44–8.42 (3H, m), 7.85–7.71 (1H, m), 7.38 (2H, brs), 7.24–7.11 (1H, m), 6.91–6.89 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.10 (2H, s), 3.41–3.28 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.13–3.08 (2H, m), 2.47 (1H, brs), 2.24 (6H, s), 1.72–1.65 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=6.3\text{Hz}$).
6-14		MS m/z $[M+H]^+$: 603.3
6-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.65 (1H, s), 8.38 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.38–7.24 (3H, m), 6.82 (1H, dt, $J=15.4, 6.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.61 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.17–3.13 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.80–1.70 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=8.0\text{Hz}$).

[0407] [実施例 2 3]

(1)

[化161]



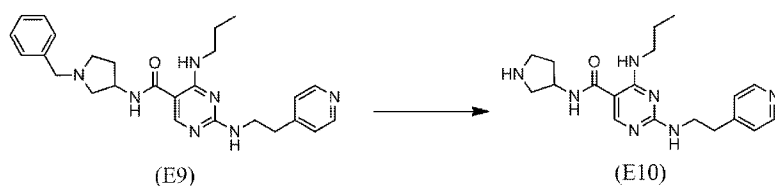
4-((プロピルアミノ)-2-((2-((ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (A3) 90mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、室温で1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩63mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物45mgを加え、同温度で2時間30分攪拌した。反応混合物に室温でN, N-ジ

イソプロピルエチルアミン153 μ Lおよび1-ベンジル-3-アミノピロリジン53mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥した。得られた固形物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(E9)117mgを得た。

MS m/z (M+H) : 460.3

[0408] (2)

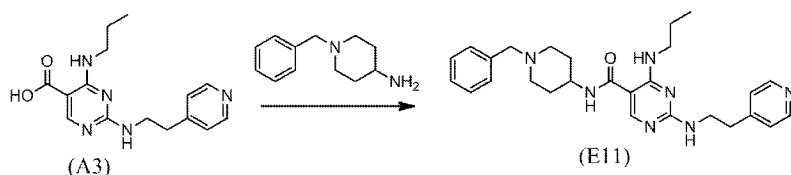
[化162]



10%パラジウム-炭素12mgのメタノール1mL懸濁液に、室温でギ酸アンモニウム64mgおよびN-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(E9)117mgのメタノール4mL溶液を加え、加熱還流下、5時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、メタノールを加えた。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-(プロピルアミノ)-2-((2-(ピリジン-4-イル)エチル)アミノ)-N-(ピロリジン-3-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド(E10)85mgを得た。

[0409] (3)

[化163]



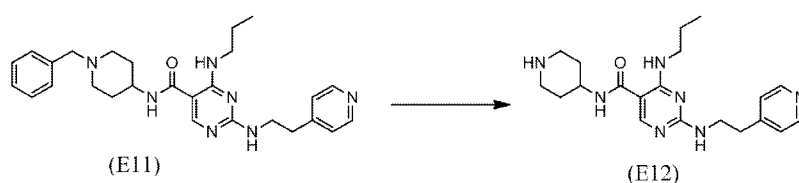
4-アミノ-1-ベンジルピペラジンを用い、実施例23(1)と同様の

手法により、N－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－（プロピルアミノ）－２－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（E 1 1）を得た。

MS m/z (M+H) : 474.4

[0410] (4)

[化164]



N－（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－４－（プロピルアミノ）－２－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（E 1 1）を用い、実施例 23（2）と同様の手法により、N－（ピペリジン－４－イル）－４－（プロピルアミノ）－２－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（E 1 2）を得た。

MS m/z (M+H) : 384.3

[0411] (5)

中間体（E 1 0）および（E 1 2）を用い、実施例 12（4）と同様の手法により、中間体（E 5 3）および（E 5 4）を得た。

[0412] [表56]

化合物番号	構造	物性データ
E53		—
E54		—

[0413] (6)

実施例 1 と同様の手法により、化合物 (6-16) ~ (6-19) を得た。

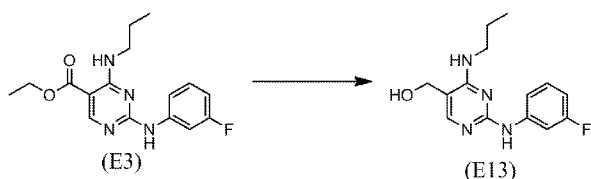
[0414] [表57]

化合物 番号	構造	物性データ
6-16		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 8.40 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.68-6.50 (1H, m), 6.32-6.20 (1H, m), 5.78-5.68 (1H, m), 4.60-4.44 (1H, m), 4.00-3.26 (8H, m), 2.97 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.36-2.16 (1H, m), 2.12-1.94 (1H, m), 1.64 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
6-17		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.76 (1H, brs), 8.49 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.16 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.12-7.04 (1H, m), 6.95 (1H, brs), 6.29 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6.18 (1H, dd, $J=17.2, 9.9\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.62-5.44 (1H, m), 4.68-4.56 (1H, m), 4.16-4.06 (1H, m), 4.00-3.84 (1H, m), 3.80-3.38 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.36-2.08 (2H, m), 1.72-1.58 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
6-18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.59 (1H, dd, $J=16.5, 10.6\text{Hz}$), 6.27 (1H, dd, $J=16.5, 2.0\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$), 5.30 (1H, s), 4.70-4.60 (1H, m), 4.20-4.06 (1H, m), 4.05-3.96 (1H, m), 3.68 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.42 (2H, brs), 3.28-3.14 (1H, m), 2.91 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.86-2.76 (1H, m), 2.16-1.98 (2H, m), 1.72-1.58 (2H, m), 1.50-1.36 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
6-19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, brs), 8.51 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, brs), 7.15 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, $J=16.8, 1.7\text{Hz}$), 6.19 (1H, dd, $J=17.2, 9.9\text{Hz}$), 5.93 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 5.68 (1H, dd, $J=9.9, 2.0\text{Hz}$), 5.36 (1H, brs), 4.59 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 4.26-4.04 (3H, m), 3.79 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 3.68 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.42 (2H, brs), 3.18 (1H, t, $J=11.6\text{Hz}$), 2.94-2.78 (3H, m), 2.18-2.02 (2H, m), 1.70-1.60 (2H, m), 1.52-1.36 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0415] [実施例 2 4]

(1)

[化165]

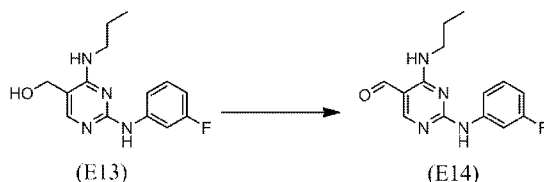


水素化リチウムアルミニウム160mgのテトラヒドロフラン14mL懸濁液に、氷冷下で2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸エチル(E3)450mgを加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム80mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に室温で酢酸エチルおよびロッシェル塩水溶液を加え、同温度で2時間30分攪拌した。不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:100-90%酢酸エチル/メタノール)で精製し、2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)メタノール(E13)212mgを得た。

MS m/z (M+H) : 277.2

[0416] (2)

[化166]



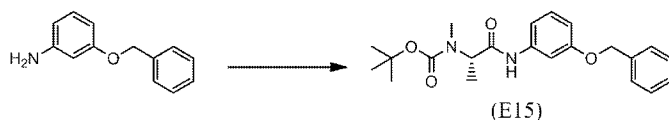
(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)メタノール(E13)26mgのクロロホルム2mL溶液に、室温で二酸化マンガン41mgを加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:70-40%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルバルデヒド(E14)26mg

を得た。

MS m/z (M+H) : 275.1

[0417] (3)

[化167]

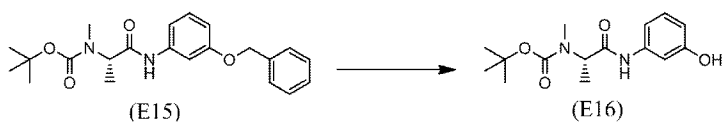


N-Boc-N-メチル-L-アラニン561mgのテトラヒドロフラン14mL溶液に、氷冷下でクロロギ酸イソブチル362 μ LおよびN-メチルモルホリン303 μ Lを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で3-ベンジルオキシアニリン500mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(S)-tert-ブチル (1-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (E15) 903mgを得た。

MS m/z (M+H) : 385.2

[0418] (4)

[化168]



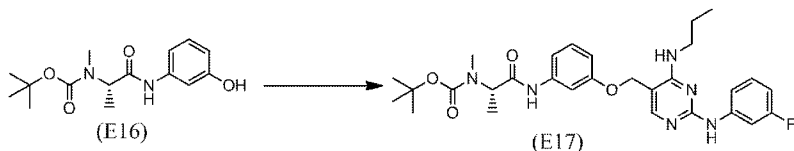
10%パラジウム-炭素100mgに、室温で(S)-tert-ブチル (1-((3-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (E15) 166mgのメタノール4mLおよびテトラヒドロフラン2mL溶液を加え、水素雰囲気下、同温度で5時間30分攪拌した。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去し、(S)-tert-ブチル (1-((3-ヒドロキシフェニル)アミノ)-1-オキソプロ

ロパンー２－イル) (メチル) カルバマート (E 1 6) 136mgを得た。

MS m/z (M+H) : 295.2

[0419] (5)

[化169]

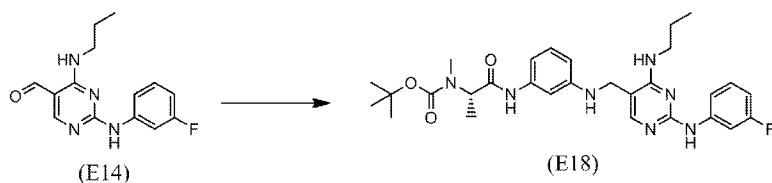


(S) - t e r t - ブチル (1 - ((3 - ヒドロキシフェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (E 1 6) 68mg、(2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) メタノール (E 1 3) 50mgおよびトリフェニルホスフィン52mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に、氷冷下で40%アゾジカルボン酸ジエチルトルエン溶液86 μ Lを加え、同温度で15分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 70-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(S) - t e r t - ブチル (1 - ((3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) メトキシ) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (E 1 7) 54mgを得た。

MS m/z (M+H) : 553.3

[0420] (6)

[化170]



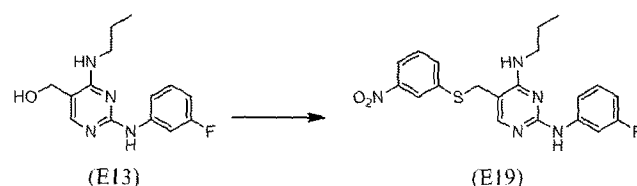
(S) - t e r t - ブチル (1 - ((3 - アミノフェニル) アミノ) -

1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (B 9) 28mgおよび2-((3-フルオロフェニル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルバルデヒド (E 1 4) 24mgの塩化メチレン2mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム28mgおよび酢酸50 μ Lを加え、同温度で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 60-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(S)-tert-ブチル (1-((3-((2-((3-フルオロフェニル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) メチル) アミノ) フェニル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (E 1 8) 33mgを得た。

MS m/z (M+H) : 552.3

[0421] (7)

[化171]



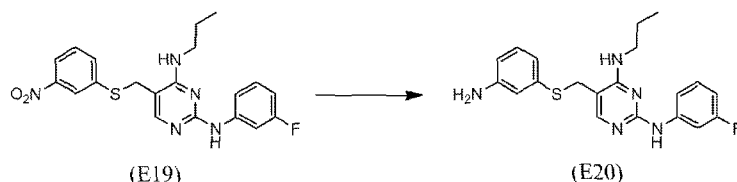
(2-((3-フルオロフェニル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) メタノール (E 1 3) 20mgおよび3-ニトロチオフェノール17mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、氷冷下でトリブチルホスフィン36 μ Lおよび1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン28mgを加え、室温で6時間30分攪拌した。反応混合物に室温でトリブチルホスフィン36 μ L および1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン28mgを加え、同温度で8時間30分攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 88-40%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、黄色固体のN²-((3-フルオロフェニル) -5-((3-ニトロフェニル) チオ) メチル) -N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (

E 19) 19mgを得た。

MS m/z (M+H) : 414.3

[0422] (8)

[化172]

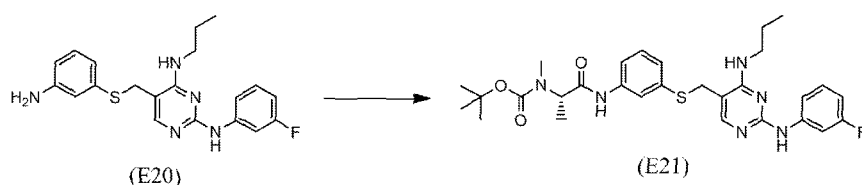


N²-(3-フルオロフェニル)-5-((3-ニトロフェニル)チオ)メチル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (E 19) 160mgのエタノール4mLおよび酢酸エチル8mL溶液に、室温で塩化スズ (II) 739mgを加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、5-((3-アミノフェニル)チオ)メチル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (E 20) を得た。

MS m/z (M+H) : 384.3

[0423] (9)

[化173]



上記で得られた5-((3-アミノフェニル)チオ)メチル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (E 20)、N-Boc-N-メチル-L-アラニン179mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩169mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物119mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド2.5mLおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン299μLを加え、40℃で

11時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-28%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状の（S）-tert-ブチル（1-（（3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）メチル）チオ）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（E 21）47mgを得た。

MS m/z (M+H) : 569.4

[0424] (10)

実施例1または実施例14と同様の手法により、化合物（6-20）～（6-22）を得た。

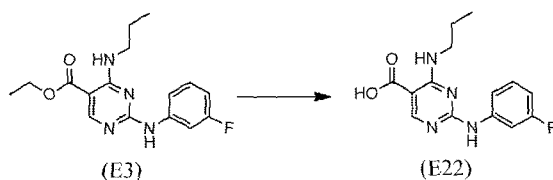
[0425] [表58]

化合物番号	構造	物性データ
6-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.78 (1H, s), 7.77-7.75 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.25-6.90 (4H, m), 6.71-6.63 (1H, m), 6.46-6.39 (1H, m), 5.48 (1H, dt), 5.28 (1H, d), 4.88 (2H, s), 3.52-3.43 (3H, m), 3.11 (2H, d), 3.01 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.74-1.62 (2H, m), 1.43 (3H, d), 1.00 (3H, t).
6-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.85-7.78 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.26-7.07 (3H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 6.82-6.76 (1H, m), 6.71-6.63 (1H, m), 6.50-6.43 (1H, m), 5.83-5.73 (1H, m), 5.33-5.24 (1H, m), 4.06 (2H, d), 3.49-3.40 (3H, m), 3.11 (3H, d), 3.01 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.71-1.57 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.96 (3H, t).
6-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.88 (1H, s), 7.78 (1H, dt, J=11.5, 2.0Hz), 7.71 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.36-6.95 (7H, m), 6.65 (1H, td, J=8.3, 2.0Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 5.45 (1H, t, J=5.3Hz), 5.28 (1H, q, J=6.6Hz), 3.92 (2H, s), 3.55-3.45 (2H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 3.01 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.77-1.63 (2H, m), 1.42 (3H, d, J=7.3Hz), 1.02 (3H, t, J=7.3Hz).

[0426] [実施例 25]

(1)

[化174]

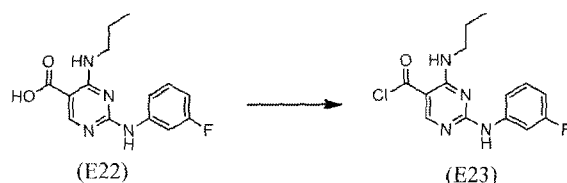


エチル 2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート (E3) 247mgのエタノール3mLおよびテトラヒドロフラン1.5mL溶液に、室温で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.78mLを加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に50℃で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.39mLを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酸性になるまで1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (E22) 130mgを得た。

MS m/z (M+H) : 290.1

[0427] (2)

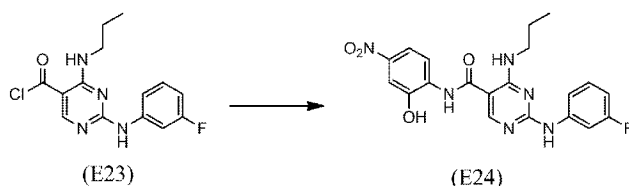
[化175]



2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボン酸 (E22) 19mgに室温で塩化チオニル2mLを加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、トルエンを加えた。減圧下で溶媒を留去し、白色固体の2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニルクロリド (E23)を得た。

[0428] (3)

[化176]

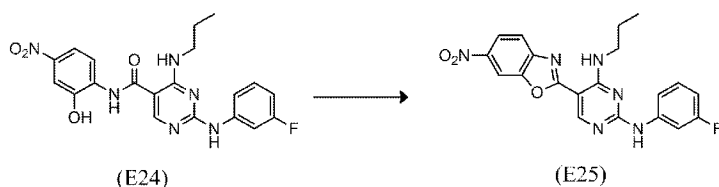


上記で得られた2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニル クロリド (E23) および2-アミノ-5-ニトロフェノール15mgに、室温で1, 4-ジオキサン1.5mLを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて210℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-20%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、黄色固体の2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (E24) 11mgを得た。

MS m/z (M+H) : 427.3

[0429] (4)

[化177]



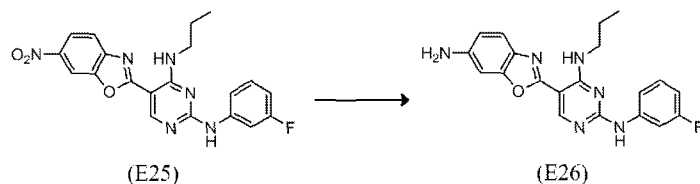
2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (E24) 11mgおよびp-トルエンスルホン酸1水和物15mgに室温でキシレン1.5mLを加え、155℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-80%酢酸エチル／メタ

ノール)で精製した。得られた固形物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、固形物を濾取し、黄色固体のN²-(3-フルオロフェニル)-5-(6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン(E25)を得た。

MS m/z (M+H): 409.3

[0430] (5)

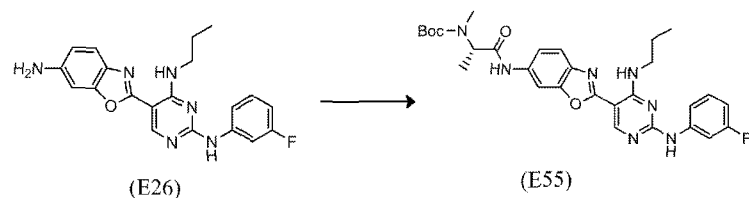
[化178]



上記で得られたN²-(3-フルオロフェニル)-5-(6-ニトロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン(E25)のエタノール1.5mLおよび酢酸エチル1.5mL溶液に、室温で塩化スズ(II)49mgを加え、70℃で50分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、5-(6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン(E26)を得た。

[0431] (6)

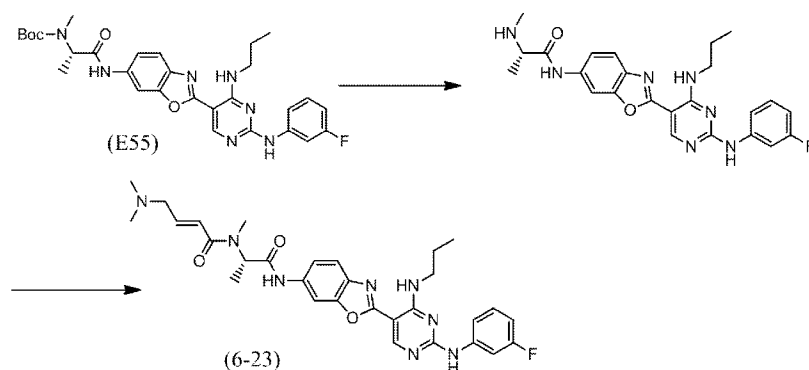
[化179]



5-((6-アミノベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (E 26) を用い、実施例 1 (5) と同様の手法により、(S)-tert-ブチル (1-((2-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (E 55) を得た。

[0432] (7)

[化180]



(S)-tert-ブチル (1-((2-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (E 55) を用い、実施例 1 (6) および実施例 1 (8) と同様の手法により、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((2-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド (6-23) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 9.00-8.93(2H, m), 8.79(1H, s), 8.11(1H, d, J=2.0Hz), 7.88(1H, d, J=10.6Hz), 7.54(1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.13(4H, m), 7.02(1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.74(1H, td, J=7.9, 2.0Hz), 6.45(1H, d, J=15.2Hz), 5.40-5.26(1H, m), 3.71-3.61(2H, m), 3.12(2H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 3.05(3H, s), 2.28(6H, s), 1.88-1.75(2H,

m), 1.46(3H, d, J=6.6Hz), 1.09(3H, t, J=7.6Hz).

[0433] [実施例 3 5]

(1)

[化181]

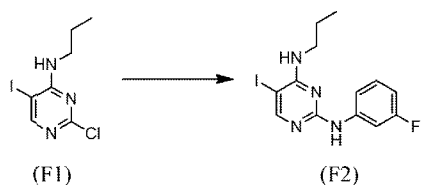


WO 2008 / 155140 A1に記載の方法に従って合成した2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン5.77gおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン7.86mLのテトラヒドロフラン83mL溶液に、氷冷下でプロピルアミン3.55mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、1.0mol/L塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、オイル状の2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン (F1) 6.44gを得た。

MS m/z (M+H) : 298.3

[0434] (2)

[化182]



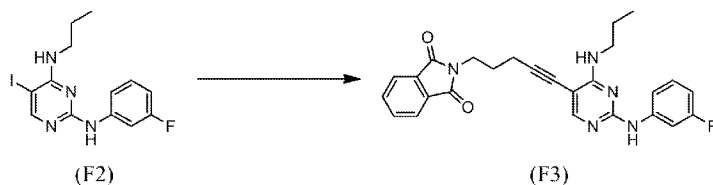
2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン (F1) 596mgおよび3-フルオロアニリン1.11gのN-メチルピロリドン10mL溶液に、室温で(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸2.32gを加え、40~50℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体のN²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリ

ミジン-2, 4-ジアミン (F2) 685mgを得た。

MS m/z (M+H) : 373.0

[0435] (3)

[化183]

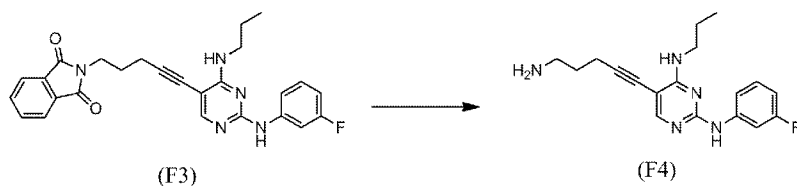


N²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (F2) 2.50g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド472mgおよびヨウ化銅(I) 256mgのN,N-ジメチルホルムアミド60mL溶液に、室温でトリエチルアミン4.7mLおよびN-(4-ペンチニル)フタルイミド2.15gを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、水、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物にヘキサンおよび酢酸エチルを加えた。固形物を濾取し、減圧下で乾燥させ、黄色固体の2-(5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (F3) 1.44gを得た。

MS m/z (M+H) : 458.8

[0436] (4)

[化184]



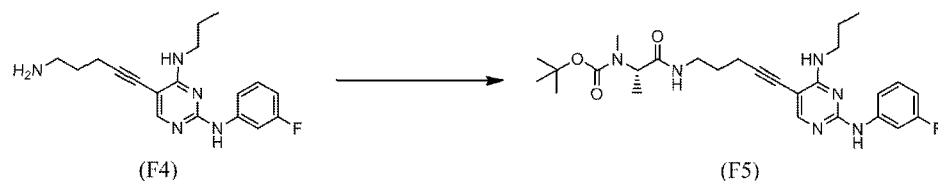
2-(5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピル

アミノ) ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (F 3) 2.51gのテトラヒドロフラン20mLとエタノール10 mL溶液に、室温でヒドラジン1水和物5.1mLを加え、加熱還流下、10分間攪拌した。反応混合物にエタノール10mLを加え、室温で3時間20分攪拌した。反応混合物にジイソプロピルエーテルを加え、不溶物を濾去した後、水を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の5-(5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (F 4) 1.10gを得た。

MS m/z (M+H) : 328.2

[0437] (5)

[化185]



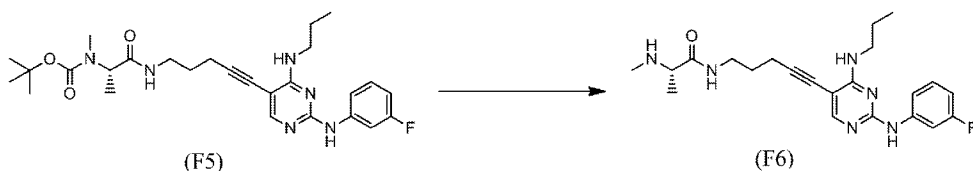
5-(5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (F 4) 91mg、N-Boc-N-メチル-L-アラニン113mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩107mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物75mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン194 μ Lを加え、同温度で4時間20分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 75-25%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、オイル状の(S)-tert-ブチル (1-((5-(2-((3-フルオロフェニル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル)

－4－ペンチン－1－イル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（F5）103mgを得た。

MS m/z (M+H) : 513.3

[0438] (6)

[化186]

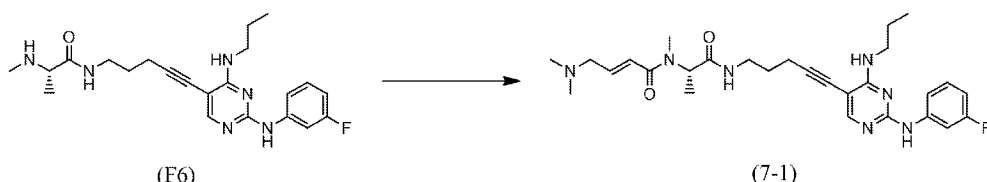


(S)－tert－ブチル（1－（（5－（2－（（3－フルオロフェニル）アミノ）－4－（プロピルアミノ）ピリミジン－5－イル）－4－ペンチン－1－イル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（F5）103mgの1，4－ジオキサン2mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸－1，4－ジオキサン溶液2mLを加え、同温度で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物を酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の（S）－N－（5－（2－（（3－フルオロフェニル）アミノ）－4－（プロピルアミノ）ピリミジン－5－イル）－4－ペンチン－1－イル）－2－（メチルアミノ）プロパンアミド（F6）2塩酸塩94mgを得た。

MS m/z (M+H) : 413.2

[0439] (7)

[化187]



4－ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩307mgのN，N－ジメチルホルムアミド9mL溶液に、氷冷下でN－メチルモルホリン682 μ Lを加え、同温度で5分間攪拌した後、氷冷下でクロロギ酸イソブチル204 μ Lを加え、同温度で3分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で（S）－N－（5－（2－（（3－フルオロ

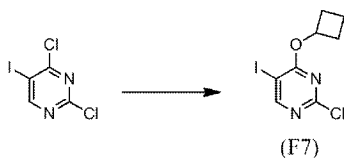
フェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4-ペンチン-1-イル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (F 6) 2 塩酸塩300mgを加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10滴を加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-90%酢酸エチル/メタノール) で精製し、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4-ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N-メチル-2-ブテンアミド (7-1) 20 8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96(1H, s), 7.82(1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.26-7.16(1H, m), 7.11-7.06(1H, m), 7.08-7.04(1H, m), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67(1H, dt, $J=7.9, 2.3\text{Hz}$), 6.59-6.48(1H, m), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.31-6.22(1H, m), 5.18(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.55-3.47(2H, m), 3.49-3.39(2H, m), 3.10(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 2.44(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 1.81-1.69(2H, m), 1.71-1.64(2H, m), 1.36(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01(3H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

[0440] [実施例 3 6]

(1)

[化188]



シクロブタノール117 μL のテトラヒドロフラン2mL溶液に、室温でtert-ブトキシカリウム100mgを加え、加熱還流下で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した (反応混合物A)。

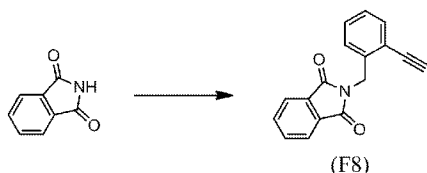
2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン205mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、氷冷下で前記の反応混合物Aを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水およ

び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-クロロ-4-シクロブトキシ-5-ヨードピリミジン (F7) を得た。

MS m/z (M+H) : 311.0

[0441] (2)

[化189]

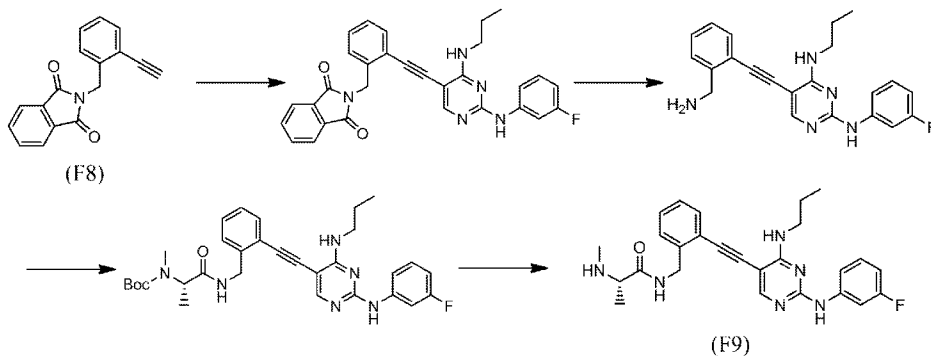


2-エチニルベンジルアルコール1.00g、フタルイミド2.20gおよびトリフェニルホスフィン3.96gのテトラヒドロフラン30mL溶液に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル1.9mol/Lトルエン溶液7.9mLを加え、室温で5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 96-66%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、薄橙色固体の2-(2-エチニルベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン (F8) 1.44gを得た。

MS m/z (M+H) : 262.2

[0442] (3)

[化190]



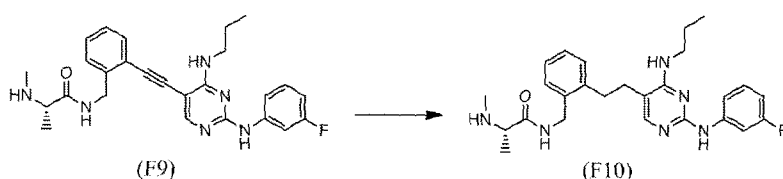
実施例35 (3) ~ (6) と同様の手法により、2-(2-エチニルベンジル)イソインドリン-1,3-ジオン (F8) から (S)-N-(2-(

(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (F9) 2塩酸塩を得た。

MS m/z (M+H) : 461.4

[0443] (4)

[化191]

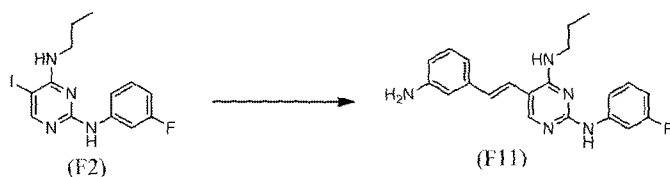


(S)-N-(2-((2-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (F9) 2塩酸塩50mgのメタノール5mL溶液を調製し、フロー式水素化反応装置に10%パラジウム-炭素カートリッジをセットし、室温、流速1mL/分で水素化した。減圧下で溶媒を留去し、白色固体の(S)-N-(2-((2-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチル)ベンジル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (F10) 2塩酸塩43mgを得た。

MS m/z (M+H) : 465.4

[0444] (5)

[化192]



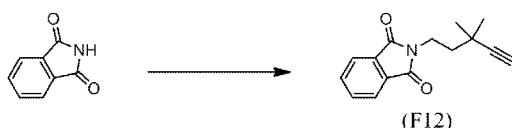
3-ビニルアニリン19 μ L、N²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (F2) 51mg、酢酸パラジウム (II) 3mgのアセトニトリル1.5mL溶液に、室温でトリエチルアミン68 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した後、80℃で14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶離液：50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、
 (E) - 5 - (3 - アミノスチリル) - N² - (3 - フルオロフェニル) - N⁴ - プロピルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (F 1 1) 14mgを得た。

MS m/z (M+H) : 364.3

[0445] (6)

[化193]

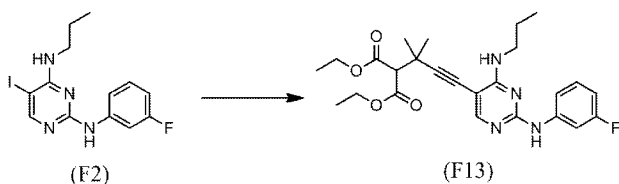


Chemistry A European Journal, 2005, 11, p308-320に記載の方法に従って合成した3, 3 - ジメチル - 4 - ペンチン - 1 - オール6.3g、トリフェニルホスフィン29.4gおよびフタルイミド16.5gのテトラヒドロフラン200mL溶液に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジエチル2.2mol/Lトルエン溶液51mLを滴下し、同温度で攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色固体の2 - (3, 3 - ジメチル - 4 - ペンチン - 1 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (F 1 2) 7.1gを得た。

MS m/z (M+H) : 242.1

[0446] (7)

[化194]

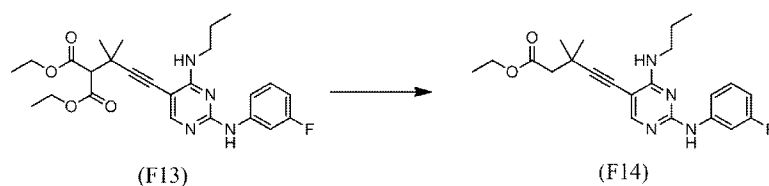


Chemistry A European Journal, 2005, 11, p308-320に記載の方法に従って合成した2 - (2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - イル) マロン酸ジエチル3.3g、

N² - (3-フルオロフェニル) - 5-ヨード - N⁴ - プロピルピリミジン - 2, 4-ジアミン (F 2) 868mg、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド 161mg およびヨウ化銅 (I) 88mg の N, N-ジメチルホルムアミド 15mL 溶液に、室温でトリエチルアミン 1.6mL を加え、同温度で 2 時間 30 分攪拌した。反応混合物に室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 132mg を加え、同温度で 1 時間 40 分攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 94-64% ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、黄色固体のジエチル 2 - (4 - (2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5-イル) - 2-メチル - 3-ブチン - 2-イル) マロナート (F 1 3) 803mg を得た。
MS m/z (M+H) : 471.4

[0447] (8)

[化195]



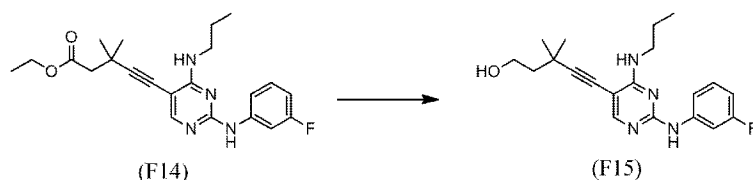
ジエチル 2 - (4 - (2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5-イル) - 2-メチル - 3-ブチン - 2-イル) マロナート (F 1 3) 400mg および臭化ナトリウム 437mg に、室温で水 140 μ L およびジメチルスルホキシド 10mL を加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて 190°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 94-64% ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、エチル 5 -

(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-3,3-ジメチル-4-ペンチノアート (F14) 64mgを得た。

MS m/z (M+H) : 399.4

[0448] (9)

[化196]

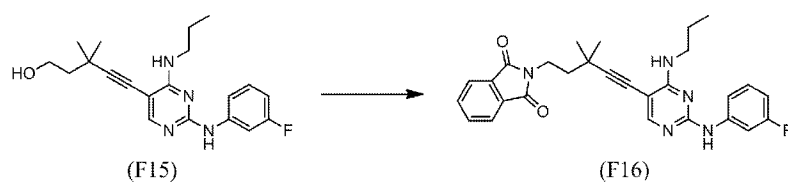


エチル 5-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-3,3-ジメチル-4-ペンチノアート (F14) 120mgのテトラヒドロフラン4mL溶液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム114mgを加え、同温度で5分間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-28%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の5-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-3,3-ジメチル-4-ペンチン-1-オール (F15) 75mgを得た。

MS m/z (M+H) : 357.3

[0449] (10)

[化197]



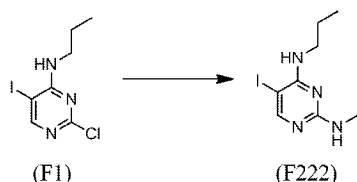
5-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)

）ピリミジン-5-イル）-3, 3-ジメチル-4-ペンチン-1-オール
 （F 1 5）75mg、フタルイミド93mgおよびトリフェニルホスフィン165mgのテ
 トラヒドロフラン3.5mL溶液に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル1.
 9mol/Lトルエン溶液332 μ Lを加え、室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留
 去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：92-
 52%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、薄黄色固体の2-（5-（2-（（
 3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5
 -イル）-3, 3-ジメチル-4-ペンチン-1-イル）イソインドリン-
 1, 3-ジオン（F 1 6）129mgを得た。

MS m/z (M+H) : 486.4

[0450] (11)

[化198]



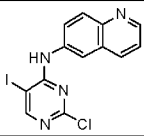
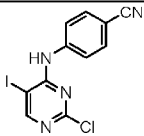
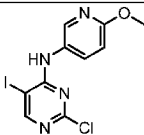
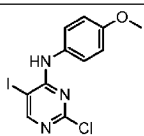
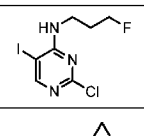
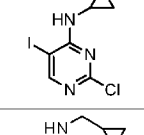
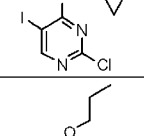
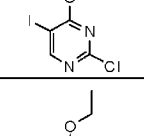
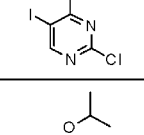
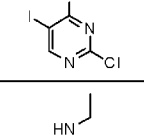
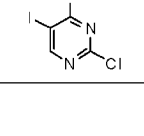
2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン（F 1）4
 6.3mgのテトラヒドロフラン0.5mL溶液に、室温で9.8mol/Lメチルアミン-メ
 タノール溶液0.5mLを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装
 置を用いて80℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧
 下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ー（溶離液：40-27%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の5-ヨー
 ド-N²-メチル-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン（F 2 2 2
 ）32.4mgを得た。

MS m/z (M+H) : 293.1

[0451] (12)

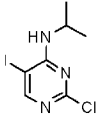
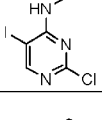
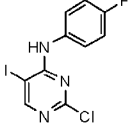
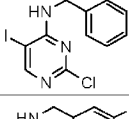
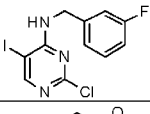
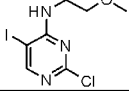
2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンを用い、実施例35（1）また
 は実施例36（1）と同様の手法により、中間体（F 1 7）～（F 2 2）お
 よび中間体（F 1 7 6）～（F 1 8 6）を得た。

[0452] [表59]

化合物 番号	構造	物性データ
F17		—
F18		—
F19		MS m/z (M-H) : 363.0
F20		—
F21		—
F22		—
F176		MS m/z (M-H) : 308.0
F177		MS m/z (M+H) : 299.0
F178		MS m/z (M+H) : 285.0
F179		MS m/z (M+H) : 299.0
F180		MS m/z (M+H) : 284.0

[0453]

[表60]

F181		MS m/z (M+H) : 298.0
F182		MS m/z (M+H) : 270.0
F183		MS m/z (M+H) : 350.0
F184		MS m/z (M+H) : 346.0
F185		MS m/z (M+H) : 364.0
F186		MS m/z (M+H) : 314.0

[0454] (13)

実施例35(2)または実施例36(11)と同様の手法により、中間体(F23)～(F39)、中間体(F187)～(F234)および中間体(F327)を得た。

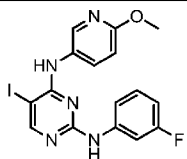
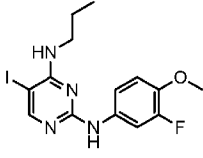
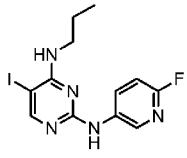
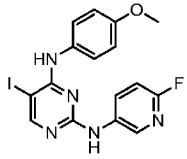
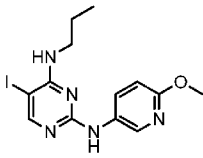
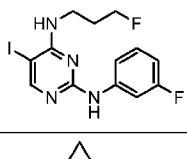
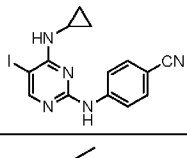
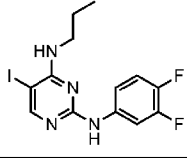
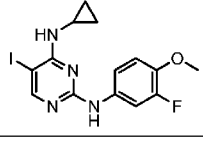
[0455]

[表61]

化合物 番号	構造	物性データ
F23		—
F24		—
F25		MS m/z (M+H) : 380.2
F26		—
F27		—
F28		MS m/z (M+H) : 373.1
F29		—
F30		—

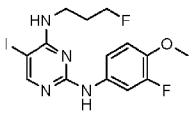
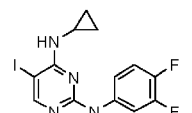
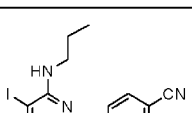
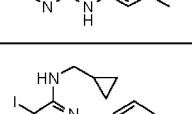
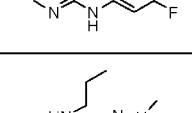
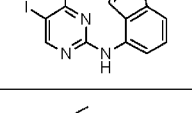
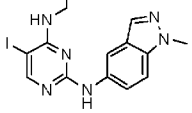
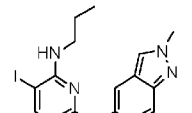
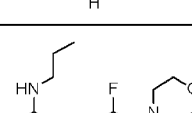
[0456]

[表62]

化合物 番号	構造	物性データ
F31		—
F32		—
F33		—
F34		—
F35		—
F36		—
F37		—
F38		—
F39		—

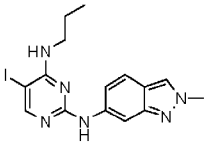
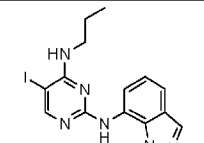
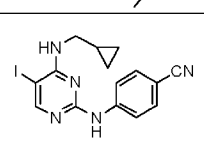
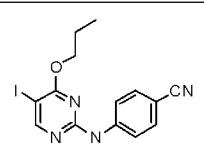
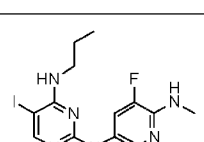
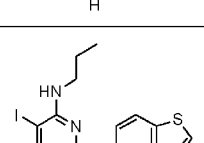
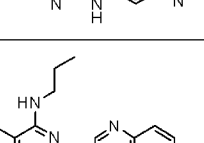
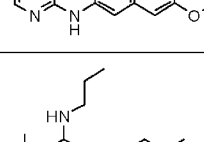
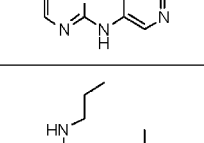
[0457]

[表63]

化合物 番号	構造	物性データ
F187		MS m/z (M+H) : 421.3
F188		MS m/z (M+H) : 389.4
F189		MS m/z (M+H) : 394.1
F190		MS m/z (M-H) : 383.2
F191		MS m/z (M+H) : 409.1
F192		MS m/z (M+H) : 409.1
F193		MS m/z (M+H) : 409.1
F194		MS m/z (M+H) : 459.2
F195		MS m/z (M+H) : 409.1

[0458]

[表64]

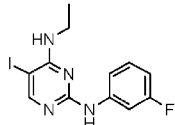
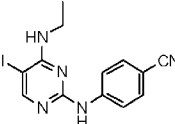
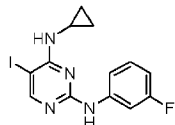
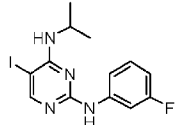
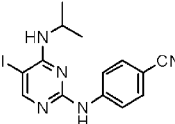
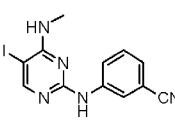
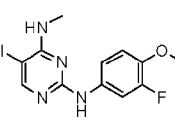
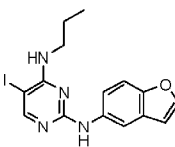
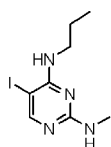
化合物 番号	構造	物性データ
F196		MS m/z (M+H) : 409.1
F197		MS m/z (M+H) : 409.1
F198		—
F199		MS m/z (M+H) : 381.1
F200		MS m/z (M+H) : 403.1
F201		MS m/z (M+H) : 412.1
F202		MS m/z (M+H) : 436.1
F203		MS m/z (M+H) : 370.1
F204		MS m/z (M+H) : 384.1

[0459]

[表65]

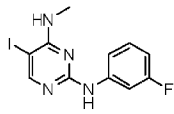
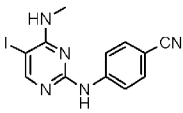
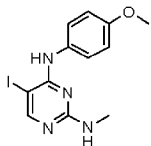
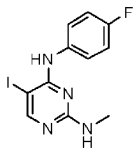
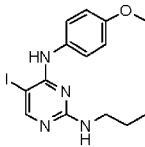
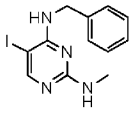
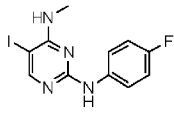
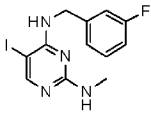
化合物 番号	構造	物性データ
F205		MS m/z (M+H) : 360.2
F206		MS m/z (M+H) : 367.1
F207		MS m/z (M+H) : 374.1
F208		MS m/z (M+H) : 381.1
F209		MS m/z (M+H) : 360.2
F210		MS m/z (M+H) : 467.1
F211		MS m/z (M+H) : 467.2
F212		MS m/z (M+H) : 467.2
F213		MS m/z (M+H) : 467.2

[表66]

化合物 番号	構造	物性データ
F214		MS m/z (M+H) : 359.1
F215		MS m/z (M+H) : 366.1
F216		MS m/z (M+H) : 371.2
F217		MS m/z (M+H) : 373.1
F218		—
F219		MS m/z (M+H) : 352.1
F220		MS m/z (M+H) : 375.1
F221		MS m/z (M+H) : 395.1
F222		MS m/z (M+H) : 293.1

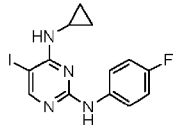
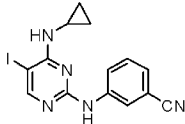
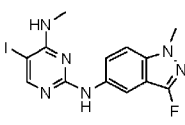
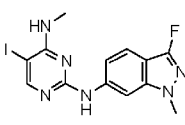
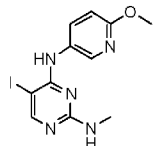
[0461]

[表67]

化合物 番号	構造	物性データ
F223		MS m/z (M+H) : 345.1
F224		—
F225		MS m/z (M+H) : 357.1
F226		MS m/z (M+H) : 345.1
F227		MS m/z (M+H) : 385.1
F228		MS m/z (M+H) : 341.1
F229		MS m/z (M-H) : 343.1
F230		MS m/z (M+H) : 359.1

[0462]

[表68]

化合物 番号	構造	物性データ
F231		M S m / z (M + H) : 371.1
F232		M S m / z (M + H) : 378.1
F233		M S m / z (M + H) : 399.1
F234		M S m / z (M + H) : 399.1
F327		—

[0463] (14)

実施例35(3)と同様の手法により、中間体(F40)～(F56)および中間体(F235)～(F241)を得た。

[0464]

[表69]

化合物 番号	構造	物性データ
F40		MS m/z (M+H) : 483.2
F41		—
F42		MS m/z (M+H) : 465.3
F43		—
F44		—
F45		MS m/z (M+H) : 458.3
F46		—
F47		MS m/z (M+H) : 511.4

[0465]

[表70]

化合物 番号	構造	物性データ
F48		—
F49		—
F50		—
F51		—
F52		—
F53		—
F54		—
F55		—
F56		—
F235		MS m/z (M-H) : 504.3

[0466]

[表71]

化合物 番号	構造	物性データ
F236		—
F237		M S m / z (M + H) : 437.3
F238		M S m / z (M + H) : 445.3
F239		M S m / z (M + H) : 430.3
F240		M S m / z (M + H) : 437.3
F241		M S m / z (M + H) : 437.4

[0467] (15)

実施例35(4)と同様の手法により、中間体(F57)～(F73)、
中間体(F242)～(F248)および中間体(F328)を得た。

[0468]

[表72]

化合物 番号	構造	物性データ
F57		MS m/z (M+H) : 353.2
F58		—
F59		MS m/z (M+H) : 335.3
F60		—
F61		—
F62		—
F63		—
F64		MS m/z (M+H) : 381.4

[0469]

[表73]

化合物 番号	構造	物性データ
F65		—
F66		—
F67		—
F68		—
F69		—
F70		—
F71		—
F72		—
F73		—

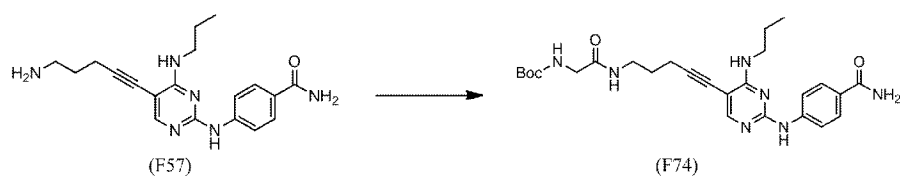
[0470]

[表74]

化合物 番号	構造	物性データ
F242		MS m/z (M+H) : 376.3
F243		MS m/z (M+H) : 300.2
F244		MS m/z (M+H) : 307.2
F245		—
F246		MS m/z (M+H) : 300.3
F247		MS m/z (M+H) : 307.3
F248		MS m/z (M+H) : 307.3
F328		MS m/z (M+H) : 309.3

[0471] (16)

[化199]

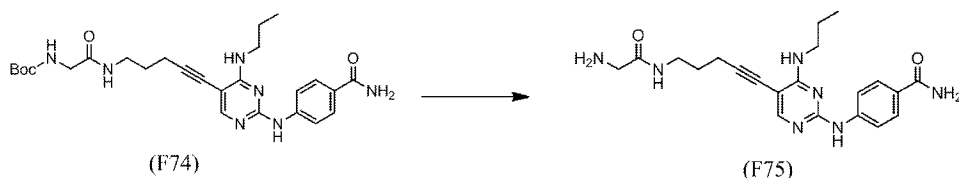


4-((5-((5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド (F57) を用い、

実施例 35 (5) と同様の手法により、tert-ブチル (2-((5-(2-((4-カルバモイルフェニル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -2-オキソエチル) カルバマート (F74) を得た。

[0472] (17)

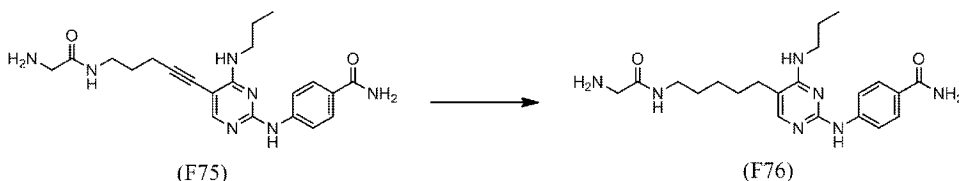
[化200]



tert-ブチル (2-((5-(2-((4-カルバモイルフェニル) アミノ) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -2-オキソエチル) カルバマート (F74) を用い、実施例 35 (6) と同様の手法により、4-((5-(5-(2-アミノアセトアミド) -1-ペンチン-1-イル) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド (F75) 2 塩酸塩を得た。

[0473] (18)

[化201]

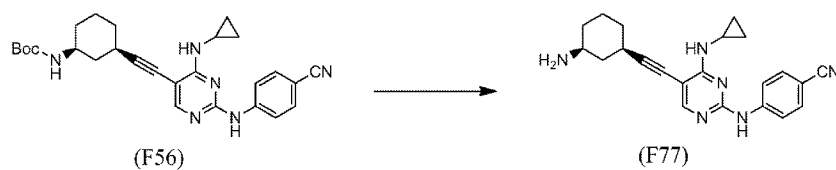


4-((5-(5-(2-アミノアセトアミド) -1-ペンチン-1-イル) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド (F75) 2 塩酸塩 100mg のメタノール 60mL および酢酸 4mL の混合溶液を調製し、フロー式水素化反応装置に 10% パラジウム-炭素カートリッジをセットし、室温、流速 1mL/分 で水素化した。減圧下で溶媒を留去し、白色固体の 4-((5-(5-(2-アミノアセトアミド) ペンチル) -4-(プロピルアミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド (F76) 2 塩酸塩 90mg を得た。

MS m/z (M+H) : 414.3

[0474] (19)

[化202]



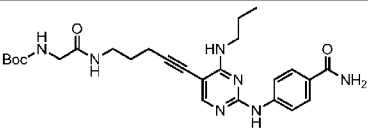
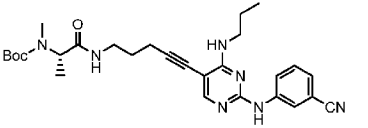
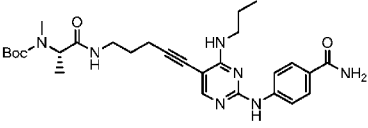
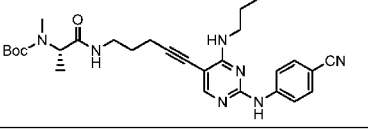
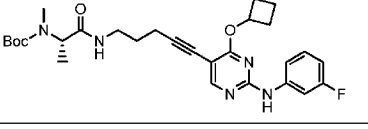
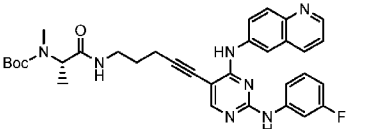
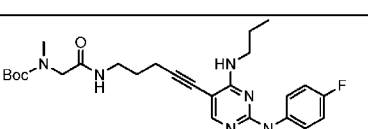
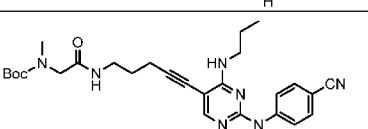
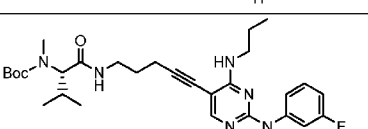
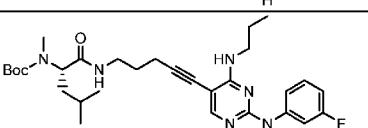
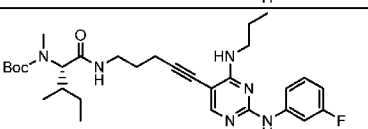
tert-ブチル ((1S, 3R)-3-((2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)カルバマート (F56) を用い、実施例35(6)と同様の手法により、4-((5-(((1S, 3R)-3-アミノシクロヘキシル)エチニル)-4-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (F77) 2塩酸塩を得た。

[0475] (20)

実施例35(5)と同様の手法により、中間体 (F78) ~ (F126)、中間体 (F249) ~ (F287)、中間体 (F329) および (F330) を得た。

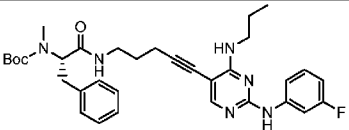
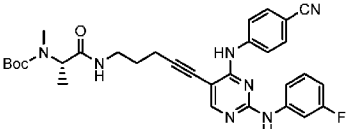
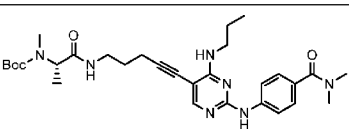
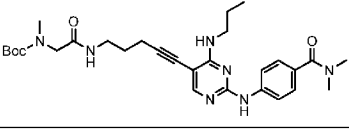
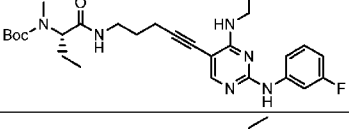
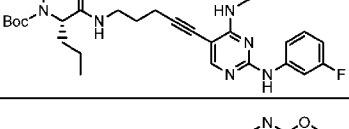
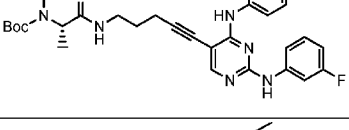
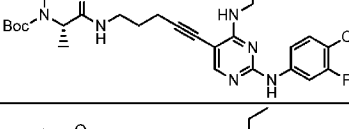
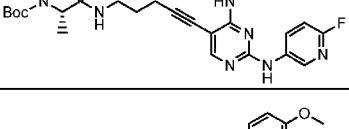
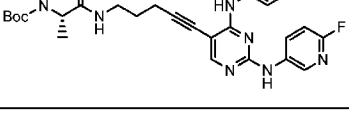
[0476]

[表75]

化合物 番号	構造	物性データ
F78		—
F79		—
F80		MS m/z (M+H) : 538.3
F81		MS m/z (M+H) : 520.4
F82		—
F83		—
F84		MS m/z (M+H) : 499.4
F85		MS m/z (M+H) : 506.4
F86		MS m/z (M+H) : 541.5
F87		MS m/z (M+H) : 555.5
F88		—

[0477]

[表76]

化合物 番号	構造	物性データ
F89		—
F90		—
F91		MS m/z (M+H) : 566.5
F92		MS m/z (M+H) : 552.5
F93		—
F94		—
F95		—
F96		—
F97		—
F98		—

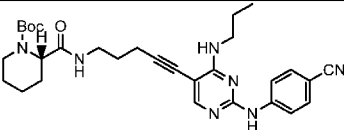
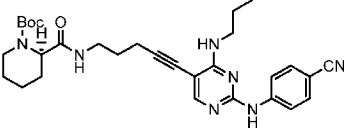
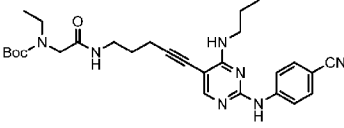
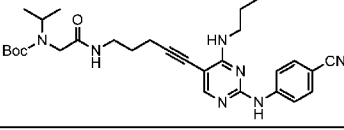
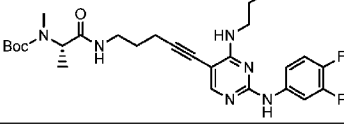
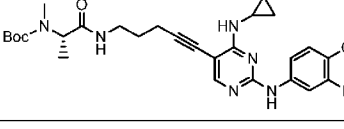
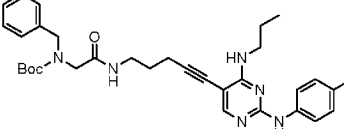
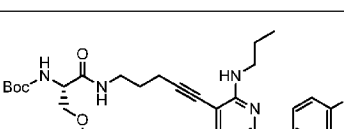
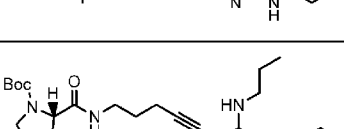
[0478]

[表77]

化合物 番号	構造	物性データ
F99		—
F100		—
F101		—
F102		—
F103		—
F104		MS m/z (M+H) : 520.4
F105		MS m/z (M+H) : 532.4
F106		—
F107		—
F108		—

[0479]

[表78]

化合物 番号	構造	物性データ
F109		—
F110		—
F111		—
F112		—
F113		—
F114		—
F115		—
F116		—
F117		—

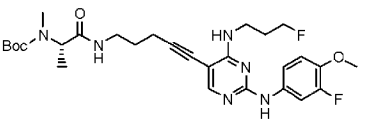
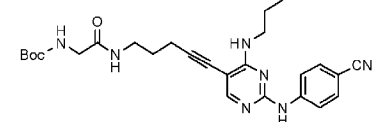
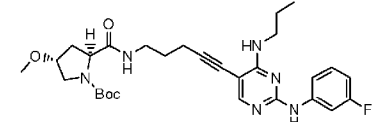
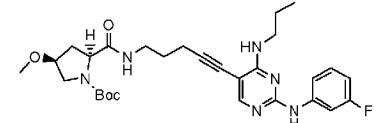
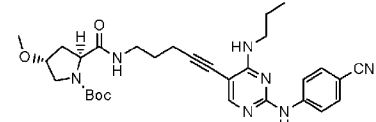
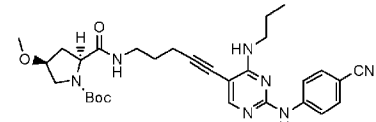
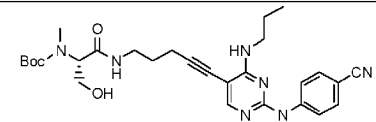
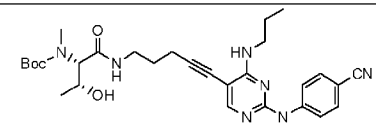
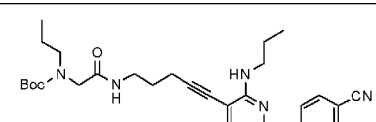
[0480]

[表79]

化合物 番号	構造	物性データ
F118		—
F119		—
F120		—
F121		—
F122		—
F123		—
F124		—
F125		—
F126		—

[0481]

[表80]

化合物 番号	構造	物性データ
F249		MS m/z (M+H) : 561.2
F250		—
F251		MS m/z (M+H) : 555.4
F252		MS m/z (M+H) : 555.4
F253		MS m/z (M+H) : 562.4
F254		MS m/z (M+H) : 562.4
F255		—
F256		—
F257		MS m/z (M+H) : 534.4

[0482]

[表81]

化合物 番号	構造	物性データ
F258		MS m/z (M+H) : 548.4
F259		MS m/z (M+H) : 541.4
F260		MS m/z (M+H) : 541.4
F261		MS m/z (M+H) : 548.4
F262		MS m/z (M+H) : 548.4
F263		MS m/z (M+H) : 548.5
F264		MS m/z (M+H) : 562.4
F265		MS m/z (M+H) : 515.4
F266		MS m/z (M+H) : 527.4
F267		MS m/z (M+H) : 513.4

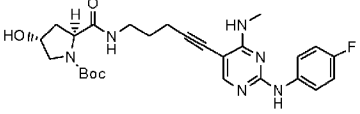
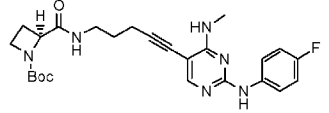
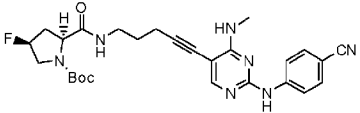
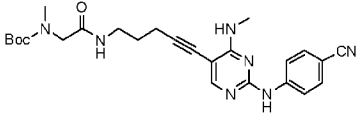
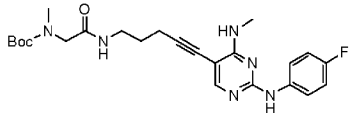
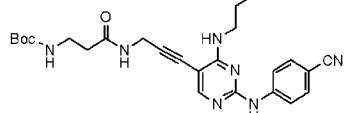
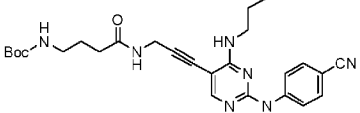
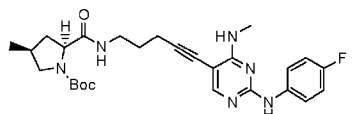
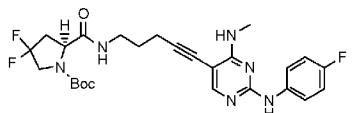
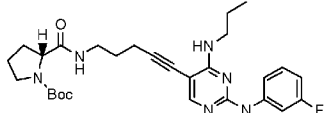
[0483]

[表82]

化合物 番号	構造	物性データ
F268		MS m/z (M+H) : 522.4
F269		MS m/z (M+H) : 502.4
F270		MS m/z (M+H) : 497.4
F271		MS m/z (M+H) : 500.4
F272		MS m/z (M+H) : 512.4
F273		MS m/z (M+H) : 515.4
F274		MS m/z (M+H) : 515.4
F275		MS m/z (M+H) : 527.5
F276		MS m/z (M+H) : 527.5
F277		MS m/z (M+H) : 513.4

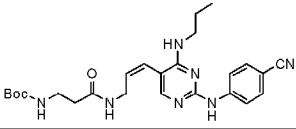
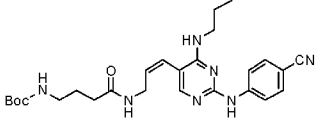
[0484]

[表83]

化合物 番号	構造	物性データ
F278		MS m/z (M+H) : 513.4
F279		MS m/z (M+H) : 483.4
F280		MS m/z (M+H) : 522.4
F281		MS m/z (M+H) : 478.4
F282		MS m/z (M+H) : 471.4
F283		MS m/z (M+H) : 478.5
F284		MS m/z (M+H) : 492.5
F285		MS m/z (M+H) : 511.4
F286		MS m/z (M+H) : 533.4
F287		MS m/z (M+H) : 525.4

[0485]

[表84]

化合物 番号	構造	物性データ
F329		MS m/z (M+H) : 480.5
F330		MS m/z (M+H) : 494.5

[0486] (21)

実施例35(6)と同様の手法により、中間体(F127)～(F175)、中間体(F288)～(F326)、中間体(F331)および(F332)を得た。

[0487]

[表85]

化合物 番号	構造	物性データ
F127		—
F128		—
F129		MS m/z (M+H) : 438.3
F130		MS m/z (M+H) : 420.4
F131		—
F132		—
F133		MS m/z (M+H) : 399.3
F134		MS m/z (M+H) : 406.4
F135		—
F136		—

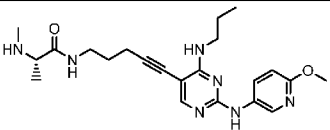
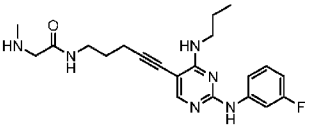
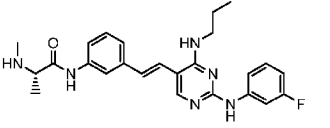
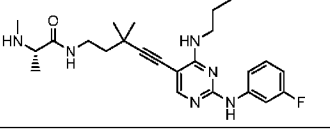
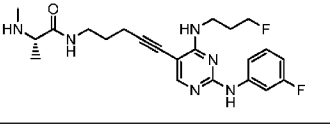
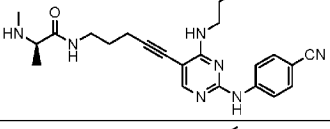
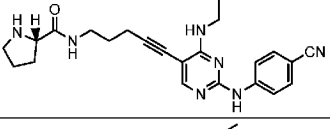
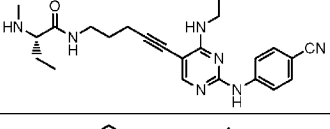
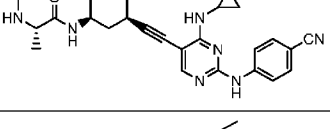
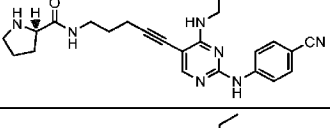
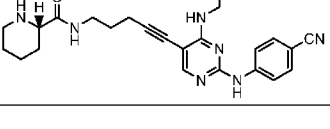
[0488]

[表86]

化合物 番号	構造	物性データ
F137		—
F138		—
F139		—
F140		—
F141		—
F142		—
F143		—
F144		—
F145		—
F146		—
F147		—

[0489]

[表87]

化合物 番号	構造	物性データ
F148		—
F149		—
F150		—
F151		—
F152		—
F153		—
F154		—
F155		—
F156		—
F157		—
F158		—

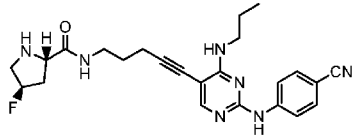
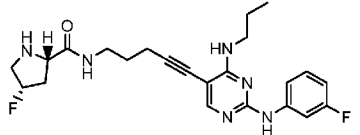
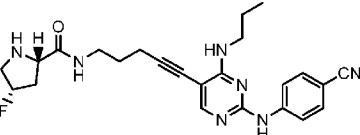
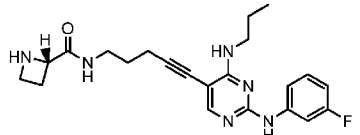
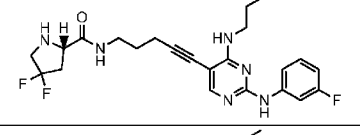
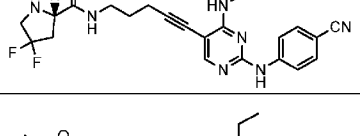
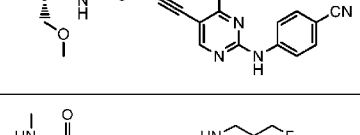
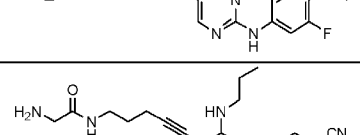
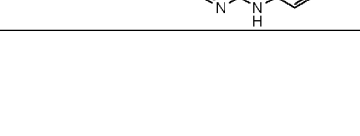
[0490]

[表88]

化合物 番号	構造	物性データ
F159		—
F160		—
F161		—
F162		—
F163		—
F164		—
F165		—
F166		—
F167		—
F168		—

[0491]

[表89]

化合物 番号	構造	物性データ
F169		—
F170		—
F171		—
F172		—
F173		—
F174		—
F175		—
F288		MS m/z (M+H) : 461.3
F289		—

[0492]

[表90]

化合物 番号	構造	物性データ
F290		MS m/z (M+H) : 455.3
F291		MS m/z (M+H) : 455.3
F292		MS m/z (M+H) : 462.3
F293		MS m/z (M+H) : 462.3
F294		—
F295		—
F296		—
F297		—
F298		MS m/z (M+H) : 441.3

[0493]

[表91]

化合物 番号	構造	物性データ
F299		MS m/z (M+H) : 441.3
F300		MS m/z (M+H) : 448.3
F301		MS m/z (M+H) : 448.3
F302		—
F303		—
F304		MS m/z (M+H) : 415.3
F305		—
F306		—
F307		MS m/z (M+H) : 422.3
F308		—

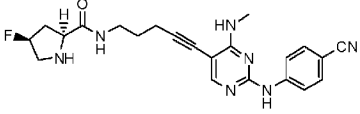
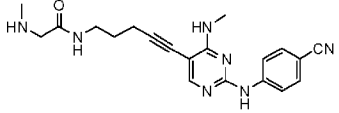
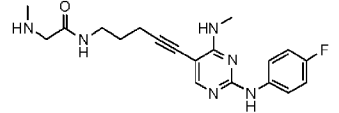
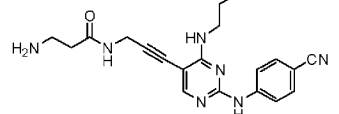
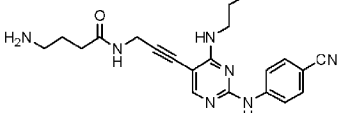
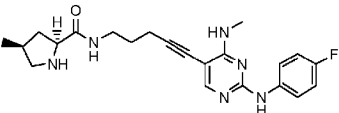
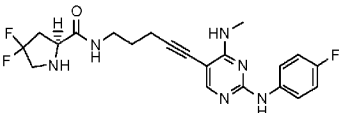
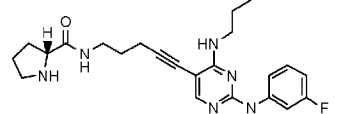
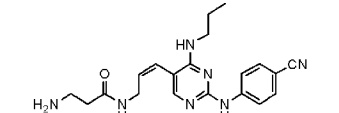
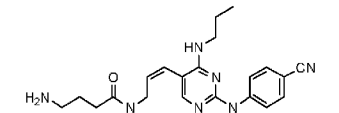
[0494]

[表92]

化合物 番号	構造	物性データ
F309		—
F310		MS m/z (M+H) : 400.4
F311		MS m/z (M+H) : 412.3
F312		MS m/z (M+H) : 415.3
F313		MS m/z (M+H) : 415.3
F314		MS m/z (M+H) : 427.4
F315		MS m/z (M+H) : 427.4
F316		MS m/z (M+H) : 413.3
F317		MS m/z (M+H) : 413.3
F318		MS m/z (M+H) : 383.3

[0495]

[表93]

化合物 番号	構造	物性データ
F319		MS m/z (M+H) : 422.2
F320		MS m/z (M+H) : 378.3
F321		MS m/z (M+H) : 371.3
F322		—
F323		—
F324		MS m/z (M+H) : 411.3
F325		MS m/z (M+H) : 433.3
F326		MS m/z (M+H) : 425.3
F331		—
F332		—

[0496] [実施例37]

実施例35と同様の手法により化合物(7-2)～(7-96)を得た。

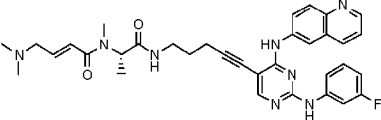
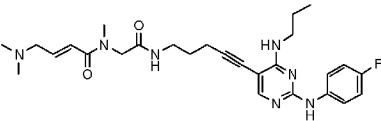
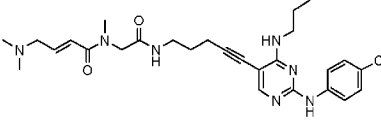
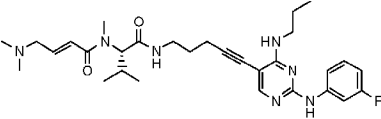
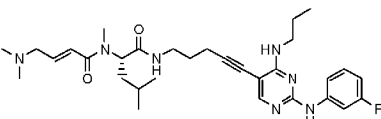
[0497]

[表94]

化合物 番号	構造	物性データ
7-2		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.88 (1H, s), 7.81 (4H, s), 6.81-6.76 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.91 (2H, s), 3.55-3.46 (2H, m), 3.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.13 (2H, dd, $J=6.6, 1.3\text{Hz}$), 2.52 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.77-1.69 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.41-8.32 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.37-7.34 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.52-6.24 (2H, m), 5.21 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54-3.41 (4H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.73 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-4		MS m/z ($M+H$) : 549.3
7-5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.3\text{Hz}$), 6.71 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.44-6.42 (2H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.49-3.45 (4H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.77-1.66 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.21 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=11.7, 2.3\text{Hz}$), 7.29-7.21 (1H, m), 7.14-7.06 (2H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.57-6.47 (1H, m), 6.47-6.35 (1H, m), 5.29-5.15 (2H, m), 3.40 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.14-3.04 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.56-2.44 (4H, m), 2.32-2.18 (8H, m), 1.94-1.67 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

[0498]

[表95]

化合物 番号	構造	物性データ
7-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.84 (1H, dd, $J=4.3, 1.7$ Hz), 8.38–8.31 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.10–8.02 (2H, m), 7.97 (1H, dd, $J=9.2, 2.0$ Hz), 7.63–7.54 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8.3, 4.3$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.21–7.14 (2H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.75–6.59 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.20 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.59–3.46 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.97 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.26 (6H, s), 1.86–1.74 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0$ Hz).
7-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.60–7.52 (2H, m), 7.04–6.90 (3H, m), 6.88 (1H, s), 6.57 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.03 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 3.50–3.40 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.82–1.64 (4H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz).
7-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.59 (1H, brs), 6.47 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.27 (1H, brs), 4.04 (2H, s), 3.54–3.40 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.48 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.82–1.66 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz).
7-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 7.22–6.88 (4H, m), 6.68 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 6.46–6.41 (3H, m), 4.52 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 3.54–3.41 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.37–2.27 (7H, m), 1.76–1.66 (4H, m), 1.00 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 0.86 (3H, d, $J=6.6$ Hz).
7-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=12.1, 2.3$ Hz), 7.25–7.07 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.51 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.33 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 5.11 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.54–3.42 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.79–1.59 (6H, m), 1.56–1.43 (1H, m), 1.03–0.90 (9H, m).

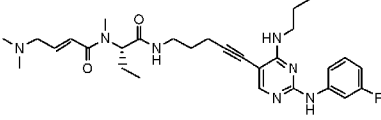
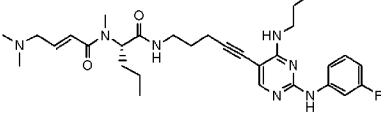
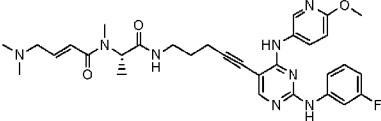
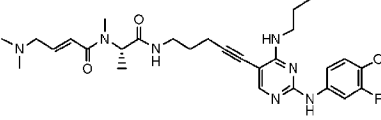
[0499]

[表96]

化合物 番号	構造	物性データ
7-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.20 (1H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$), 6.53 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.46-6.37 (2H, m), 4.63 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 3.53-3.40 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 2.1\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.21-2.05 (2H, m), 1.78-1.66 (4H, m), 1.43-1.31 (1H, m), 1.02-0.85 (9H, m).
7-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 7.32-7.09 (8H, m), 6.87 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 6.53 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.35-6.30 (2H, m), 5.33 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.57-3.31 (5H, m), 3.08-2.94 (6H, m), 2.32 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.81-1.63 (4H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.44 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.00-7.91 (3H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.17 (2H, m), 7.12-7.06 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, dt, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.67-6.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.58-3.45 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.56-2.46 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.84-1.70 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
7-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.25 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.54-3.40 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.07 (6H, brs), 2.99 (3H, s), 2.49-2.39 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.77-1.68 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.69 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.13 (1H, brs), 4.04 (2H, s), 3.52-3.40 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.07 (6H, s), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.82-1.66 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

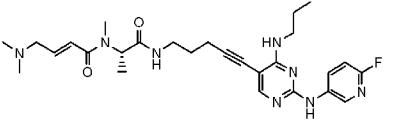
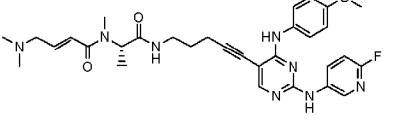
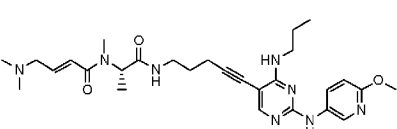
[0500]

[表97]

化合物 番号	構造	物性データ
7-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=12.1, 2.3\text{Hz}$), 7.26–7.17 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.1, 2.3\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.91 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.54–3.41 (4H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.04–1.65 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=12.1, 2.2\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.21 (1H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.54–3.40 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.96–1.60 (6H, m), 1.35–1.21 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.39 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.22 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, dt, $J=11.7, 2.3\text{Hz}$), 7.16 (1H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.66 (1H, dt, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.64–6.55 (1H, m), 6.46–6.35 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 3.51 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.09 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 2.52–2.42 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.80–1.69 (2H, m), 1.32 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
7-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=13.9, 2.6\text{Hz}$), 7.08–7.00 (1H, m), 6.98–6.86 (3H, m), 6.59–6.49 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.26–6.16 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.51–3.40 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80–1.62 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0501]

[表98]

化合物 番号	構造	物性データ
7-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.40 (1H, s), 8.25–8.19 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.00–6.85 (2H, m), 6.72 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.20 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.49–3.40 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.46–2.39 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.77–1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.39–8.17 (2H, m), 8.17–8.05 (2H, m), 8.09 (2H, s), 7.53–7.41 (2H, m), 6.96–6.73 (4H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 3.57–3.41 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.60–2.42 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.88–1.68 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$).
7-23		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.24 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.57–6.48 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.20–6.09 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.50–3.37 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80–1.66 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-24		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.26–7.16 (1H, m), 7.11–7.07 (1H, m), 7.09–7.06 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 6.62–6.55 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.20–6.10 (1H, m), 4.04 (2H, s), 3.55–3.46 (2H, m), 3.48–3.40 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.13 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.29 (6H, s), 1.86–1.75 (2H, m), 1.76–1.64 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-25		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.13 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.51–7.45 (1H, m), 7.28–7.18 (4H, m), 7.14–7.08 (2H, m), 6.93–6.85 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 6.48–6.40 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.21 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.65 (1H, dd, $J=15.2, 7.2\text{Hz}$), 4.53 (1H, dd, $J=15.2, 6.6\text{Hz}$), 3.60–3.49 (2H, m), 3.06 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.88 (3H, s), 2.24 (6H, s), 1.83–1.69 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0502]

[表99]

化合物 番号	構造	物性データ
7-26		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.84 (1H, dt, $J=12.5, 2.6\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.25–7.04 (7H, m), 6.98–6.91 (1H, m), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, td, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.66–5.58 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45–3.34 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.94 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65–2.55 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.65–1.54 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-27		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.83 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.84 (1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.31–7.09 (4H, m), 7.00 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.80 (2H, s), 6.67 (1H, td, $J=7.9, 2.0\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.48–5.25 (2H, m), 5.26–5.15 (1H, m), 3.57–3.47 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.82–1.69 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-28		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.96 (1H, s), 7.82 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.27–7.16 (1H, m), 7.10–7.05 (2H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=7.9, 2.0\text{Hz}$), 6.60–6.51 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.11–6.00 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.55–3.47 (2H, m), 3.49–3.35 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.75–1.62 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34–1.24 (2H, m), 1.30 (6H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-29		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.80 (4H, s), 7.60 (1H, s), 6.78 (1H, dt, $J=15.9, 6.6\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.88 (2H, s), 3.47 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=6.6, 1.3\text{Hz}$), 2.36 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.72–1.67 (2H, m), 1.61–1.51 (4H, m), 1.41–1.35 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0503]

[表100]

化合物 番号	構造	物性データ
7-31		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 7.21 (1H, dt, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, dt, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$), 6.65–6.60 (1H, m), 6.60–6.52 (1H, m), 6.45–6.40 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.60 (2H, dt, $J=47.3, 5.6\text{Hz}$), 3.71 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.46 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.21–2.04 (2H, m), 1.80–1.66 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
7-32		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.60–7.48 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60 (1H, brs), 6.48–6.34 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.56–3.40 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.50–2.38 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.88–1.64 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-33		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53–7.44 (2H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.45 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.74–3.32 (6H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.52–2.43 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.89–1.65 (8H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
7-34		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.70 (1H, brs), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60 (1H, brs), 6.48–6.42 (2H, m), 4.92 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.53–3.42 (4H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.04–1.92 (1H, m), 1.78–1.65 (5H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 0.91 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0504]

[表101]

化合物 番号	構造	物性データ
7-35		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.47-6.37 (1H, m), 6.34 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.61 (1H, s), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.78-3.64 (1H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.87-2.77 (1H, m), 2.67-2.52 (1H, m), 2.35-2.21 (7H, m), 2.05-1.93 (1H, m), 1.92-1.75 (2H, m), 1.47-0.99 (7H, m), 0.98-0.87 (2H, m), 0.72-0.61 (2H, m).
7-36		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.50-7.36 (2H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.45 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.73-3.32 (6H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.90-1.65 (8H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-37		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.55-6.30 (3H, m), 5.20 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.99-3.87 (1H, m), 3.57-3.36 (4H, m), 3.14-3.00 (3H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.95-1.20 (10H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
7-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.55-6.30 (3H, m), 5.20 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.99-3.87 (1H, m), 3.57-3.36 (4H, m), 3.14-3.00 (3H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.95-1.20 (10H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
7-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 6.98 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.29 (1H, brs), 4.02 (2H, s), 3.57-3.41 (6H, m), 3.12-3.07 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83-1.65 (4H, m), 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

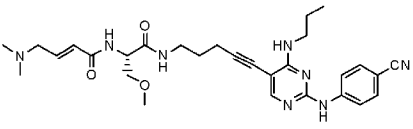
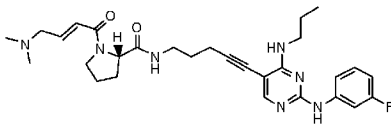
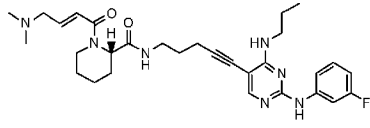
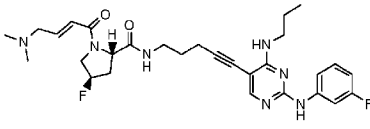
[0505]

[表102]

化合物 番号	構造	物性データ
7-40		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.09 (1H, brs), 6.98-6.89 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.38 (1H, brs), 4.31-4.20 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.52-3.42 (4H, m), 3.12-3.07 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.80-1.65 (4H, m), 1.26 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).
7-41		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.95 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=12.6, 7.6, 1.7\text{ Hz}$), 7.12-6.96 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.59-6.48 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 6.34-6.25 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.52-3.40 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.79-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).
7-42		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8.06 (1H, dd, $J=14.2, 2.3\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.10-7.01 (2H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=9.2\text{ Hz}$), 6.60-6.48 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.21 (1H, s), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.41 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.91-2.80 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.69 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.93-0.86 (2H, m), 0.72 (2H, q, $J=5.3\text{ Hz}$).
7-43		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.37-7.18 (6H, m), 7.08-6.99 (1H, m), 6.69 (1H, brs), 6.48 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.29 (1H, brs), 4.73 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.49-3.36 (4H, m), 3.09-3.01 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.84-1.66 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).

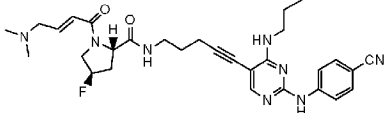
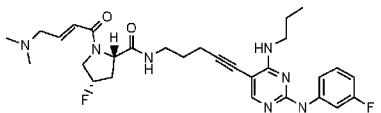
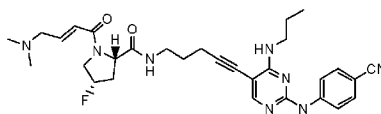
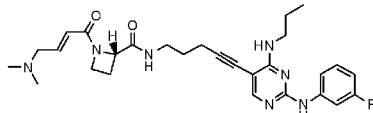
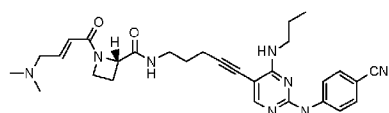
[0506]

[表103]

化合物 番号	構造	物性データ
7-44		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26 (1H, brs), 6.89 (1H, dt, $J=15.2, 5.3\text{Hz}$), 6.53 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 6.25 (1H, brs), 6.02 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.60-4.55 (1H, m), 3.88 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$), 3.54-3.46 (5H, m), 3.41 (3H, s), 3.07 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.84-1.68 (4H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-45		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 7.47-7.41 (1H, m), 7.24-7.16 (1H, m), 7.10-7.07 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, td, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32-6.28 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.70-3.63 (1H, m), 3.59-3.45 (4H, m), 3.46-3.33 (1H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.55-2.48 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.22-1.97 (2H, m), 1.88-1.69 (1H, m), 1.82-1.65 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).
7-46		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.24-7.17 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 7.08-7.05 (1H, m), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, td, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.38-6.33 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 3.54-3.42 (4H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.90-1.80 (2H, m), 1.82-1.65 (6H, m), 1.58-1.47 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-47		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.85-7.78 (1H, m), 7.27-7.17 (2H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 7.06-7.03 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, td, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 6.27 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.20-6.14 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J=53.5\text{Hz}$), 4.83-4.76 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J=20.5, 12.6\text{Hz}$), 3.70 (1H, ddd, $J=32.4, 12.2, 3.6\text{Hz}$), 3.52-3.39 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.90-2.70 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.45-2.25 (1H, m), 2.26 (6H, s), 1.85-1.74 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0507]

[表104]

化合物 番号	構造	物性データ
7-48		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29-7.26 (2H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.30-6.26 (1H, m), 6.28 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=52.8\text{Hz}$), 4.83-4.76 (1H, m), 3.99 (1H, dd, $J=20.1, 12.2\text{Hz}$), 3.70 (1H, ddd, $J=32.4, 12.2, 3.6\text{Hz}$), 3.50-3.43 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.89-2.69 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.45-2.28 (1H, m), 2.26 (6H, s), 1.85-1.73 (2H, m), 1.75-1.64 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-49		M S m / z (M + H) : 554.4
7-50		M S m / z (M + H) : 561.4
7-51		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03-8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 7.25-7.16 (1H, m), 7.11-7.05 (1H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, td, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 6.25-6.17 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.95 (1H, dd, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$), 4.17-4.09 (2H, m), 3.58-3.37 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81-2.70 (1H, m), 2.52-2.40 (1H, m), 2.50 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.85-1.75 (2H, m), 1.78-1.65 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-52		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.06-7.99 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.20 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.37-6.30 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.95 (1H, dd, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$), 4.20-4.11 (2H, m), 3.62-3.33 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81-2.70 (1H, m), 2.50 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.50-2.40 (1H, m), 2.26 (6H, s), 1.85-1.75 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0508]

[表105]

化合物 番号	構造	物性データ
7-53		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.96 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 7.28-7.16 (2H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 7.07-6.97 (1H, m), 7.06-7.02 (1H, m), 6.71-6.64 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.21-6.17 (1H, m), 4.88 (1H, dd, $J=9.2, 4.6\text{Hz}$), 4.07-3.80 (2H, m), 3.54-3.40 (4H, m), 3.24-3.05 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.58-2.43 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.83-1.73 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-54		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.21 (1H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 7.01 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.37-6.31 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.88 (1H, dd, $J=9.6, 5.0\text{Hz}$), 4.10-3.80 (2H, m), 3.53-3.43 (4H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.57-2.44 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83-1.73 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-55		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, brs), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35 (1H, brs), 5.22 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.80 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.51-3.41 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.11-3.04 (5H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.70 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-56		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.95 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J=13.5, 2.3\text{Hz}$), 7.10-7.03 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.86 (1H, brs), 6.61-6.48 (2H, m), 6.42 (1H, dt, $J=15.2, 1.3\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.59 (2H, dt, $J=47.1, 5.6\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.69 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.21-2.02 (2H, m), 1.79-1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

[0509]

[表106]

化合物 番号	構造	物性データ
7-57		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 6.87 (1H, dt, $J=15.3, 6.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, brs), 6.54 (1H, brs), 6.13 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.02 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 4.01 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.57-3.42 (4H, m), 3.06 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.51 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.87-1.76 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-58		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.86-7.78 (1H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 7.11-7.05 (1H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.27-6.22 (1H, m), 4.73 (1H, dd, $J=8.6, 4.0\text{Hz}$), 4.23-4.16 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J=10.6, 5.9\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=10.6, 4.6\text{Hz}$), 3.53-3.41 (2H, m), 3.43-3.30 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.73-2.64 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 2.06-1.91 (1H, m), 1.80-1.67 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-59		MS m/z ($M+H$) : 566.4
7-60		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.36-7.31 (1H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.39-6.33 (1H, m), 6.28 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.73 (1H, dd, $J=8.3, 4.3\text{Hz}$), 4.22-4.15 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J=10.6, 5.9\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=10.6, 4.6\text{Hz}$), 3.52-3.41 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.72-2.64 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 2.02-1.92 (1H, m), 1.81-1.67 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

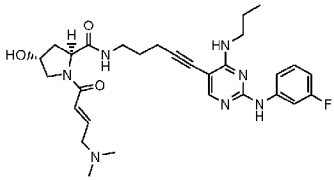
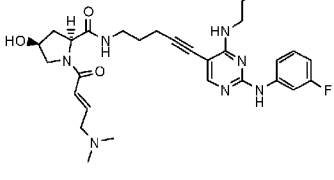
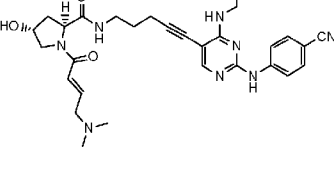
[0510]

[表107]

化合物 番号	構造	物性データ
7-61		MS m/z (M+H): 573.4
7-62		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, brs), 6.47 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.23 (1H, brs), 5.05 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.16-3.95 (2H, m), 3.52-3.45 (4H, m), 3.14-3.10 (5H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.83-1.65 (5H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$).
7-63		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, brs), 6.51 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.24 (1H, brs), 4.86 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.47-4.38 (1H, m), 3.52-3.45 (4H, m), 3.23 (3H, s), 3.13-3.08 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.82-1.59 (5H, m), 1.21 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).
7-64		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.26 (1H, brs), 4.02 (2H, s), 3.52-3.39 (6H, m), 3.11 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.81-1.63 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$).
7-65		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, brs), 6.97 (2H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.27 (1H, brs), 4.03 (2H, s), 3.54-3.40 (4H, m), 3.28 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.13-1.90 (1H, m), 1.81-1.66 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.93 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

[0511]

[表108]

化合物 番号	構造	物性データ
7-66		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.85–7.78 (1H, m), 7.36–7.30 (1H, m), 7.24–7.17 (1H, m), 7.11–7.05 (1H, m), 7.08–7.05 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, td, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.24–6.17 (1H, m), 4.76 (1H, dd, $J=8.3, 5.0\text{Hz}$), 4.70–4.64 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=10.6, 5.0\text{Hz}$), 3.56 (1H, dd, $J=10.6, 5.0\text{Hz}$), 3.55–3.37 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.72–2.63 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.28–2.22 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.03–1.92 (1H, m), 1.82–1.63 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
7-67		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.84–7.78 (1H, m), 7.74–7.69 (1H, m), 7.26–7.16 (1H, m), 7.15–7.11 (1H, m), 7.15–7.09 (1H, m), 6.97 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.71–6.63 (1H, m), 6.26 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.04–5.98 (1H, m), 5.62–5.55 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.53–4.46 (1H, m), 3.77–3.67 (2H, m), 3.52–3.42 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.45–2.38 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.18–2.09 (1H, m), 1.85–1.76 (2H, m), 1.74–1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-68		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36–7.28 (1H, m), 7.31–7.23 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.34–6.28 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.76 (1H, dd, $J=8.3, 5.0\text{Hz}$), 4.70–4.64 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=10.9, 5.6\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=10.6, 4.6\text{Hz}$), 3.51–3.41 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.72–2.63 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28–2.21 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.04–1.94 (1H, m), 1.80–1.66 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0512]

[表109]

化合物 番号	構造	物性データ
7-69		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.76-7.69 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.41-7.38 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.27 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.14-6.08 (1H, m), 5.60-5.54 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.53-4.47 (1H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.51-3.42 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.46-2.37 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.20-2.09 (1H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.75-1.63 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
7-70		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.29 (1H, brs), 4.02 (2H, s), 3.52-3.40 (6H, m), 3.11 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.81-1.56 (6H, m), 1.39-1.26 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-71		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, brs), 6.97 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.29 (1H, brs), 4.02 (2H, s), 3.52-3.41 (6H, m), 3.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.79-1.58 (6H, m), 1.37-1.23 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 0.90 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-72		MS m/z (M+H) : 526.4
7-73		MS m/z (M+H) : 538.4

[0513]

[表110]

化合物 番号	構造	物性データ
7-74		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.95(1\text{H}, \text{s}), 7.84-7.78(1\text{H}, \text{m}), 7.76-7.70(1\text{H}, \text{m}), 7.26-7.16(1\text{H}, \text{m}), 7.20-7.15(1\text{H}, \text{m}), 7.19-7.13(1\text{H}, \text{m}), 6.96(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.71-6.64(1\text{H}, \text{m}), 6.27(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.12-6.06(1\text{H}, \text{m}), 5.67-5.60(1\text{H}, \text{m}), 4.80(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 4.53-4.47(1\text{H}, \text{m}), 3.79-3.67(2\text{H}, \text{m}), 3.53-3.45(2\text{H}, \text{m}), 3.11(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.08(3\text{H}, \text{d}, J=4.6\text{Hz}), 2.49(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.46-2.38(1\text{H}, \text{m}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 2.20-2.09(1\text{H}, \text{m}), 1.88-1.73(2\text{H}, \text{m}).$
7-75		MS m/z (M+H) : 533.4
7-76		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.39(1\text{H}, \text{s}), 7.99(1\text{H}, \text{s}), 7.95(1\text{H}, \text{s}), 7.67-7.59(2\text{H}, \text{m}), 7.35(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 7.23(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 6.96(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.52-6.49(1\text{H}, \text{m}), 6.34(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 4.69(1\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 3.73-3.66(1\text{H}, \text{m}), 3.58-3.42(3\text{H}, \text{m}), 3.12-3.08(5\text{H}, \text{m}), 2.49-2.31(3\text{H}, \text{m}), 2.26(6\text{H}, \text{s}), 2.21-1.85(3\text{H}, \text{m}), 1.78-1.73(2\text{H}, \text{m}).$
7-77		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.95(1\text{H}, \text{s}), 7.85-7.79(1\text{H}, \text{m}), 7.45(1\text{H}, \text{brs}), 7.20(1\text{H}, \text{dd}, J=7.9, 6.6\text{Hz}), 7.11(1\text{H}, \text{d}, J=7.9\text{Hz}), 7.00-6.92(2\text{H}, \text{m}), 6.70-6.65(1\text{H}, \text{dt}, J=8.1, 1.8\text{Hz}), 6.39-6.30(2\text{H}, \text{m}), 4.69(1\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 3.71-3.64(1\text{H}, \text{m}), 3.59-3.37(3\text{H}, \text{m}), 3.11-3.09(5\text{H}, \text{m}), 2.55-2.43(4\text{H}, \text{m}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 1.88-1.71(4\text{H}, \text{m}).$
7-78		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.22(1\text{H}, \text{s}), 6.95(1\text{H}, \text{d}, \text{t}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.59-6.49(2\text{H}, \text{m}), 6.43(2\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.18(1\text{H}, \text{s}), 5.20(1\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 3.56-3.32(4\text{H}, \text{m}), 3.11(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.00(3\text{H}, \text{s}), 2.43(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.28(3\text{H}, \text{s}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 1.86-1.66(4\text{H}, \text{m}), 1.36(3\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 1.01(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}).$

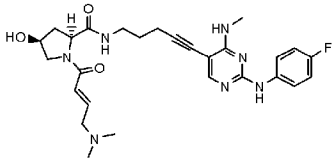
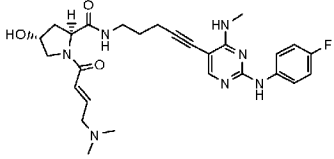
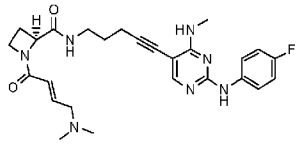
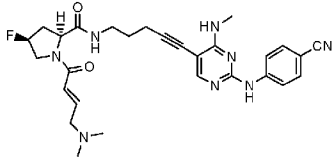
[0514]

[表111]

化合物 番号	構造	物性データ
7-79		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.21(1\text{H}, \text{s}), 7.41(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 6.97(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.57(1\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 6.34(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.18(1\text{H}, \text{s}), 4.69(1\text{H}, \text{dd}, J=6.6, 3.3\text{Hz}), 3.75-3.34(6\text{H}, \text{m}), 3.11(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 2.55-2.50(1\text{H}, \text{m}), 2.46(2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 2.28(3\text{H}, \text{s}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 2.22-1.96(2\text{H}, \text{m}), 1.92-1.61(6\text{H}, \text{m}), 1.00(3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}).$
7-80		MS m/z ($M+H$): 526.5
7-81		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.93(1\text{H}, \text{s}), 7.63-7.56(2\text{H}, \text{m}), 7.44-7.38(1\text{H}, \text{m}), 7.24-7.21(1\text{H}, \text{m}), 7.03-6.96(2\text{H}, \text{m}), 6.94(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.27(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.17-6.12(1\text{H}, \text{m}), 5.34(1\text{H}, \text{d}, J=52.8\text{Hz}), 4.84-4.77(1\text{H}, \text{m}), 3.98(1\text{H}, \text{dd}, J=20.1, 12.2\text{Hz}), 3.73(1\text{H}, \text{ddd}, J=32.4, 12.2, 3.6\text{Hz}), 3.51-3.41(2\text{H}, \text{m}), 3.10(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.04(3\text{H}, \text{d}, J=4.6\text{Hz}), 2.87-2.67(1\text{H}, \text{m}), 2.47(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.42-2.29(1\text{H}, \text{m}), 2.26(6\text{H}, \text{s}), 1.83-1.72(2\text{H}, \text{m}).$
7-82		MS m/z ($M+H$): 538.5
7-83		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.93(1\text{H}, \text{s}), 7.62-7.55(2\text{H}, \text{m}), 7.37-7.32(1\text{H}, \text{m}), 7.04-6.96(2\text{H}, \text{m}), 7.04-6.99(1\text{H}, \text{m}), 6.94(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.28(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.27-6.20(1\text{H}, \text{m}), 4.74(1\text{H}, \text{dd}, J=8.3, 5.0\text{Hz}), 4.23-4.16(1\text{H}, \text{m}), 3.76(1\text{H}, \text{dd}, J=10.6, 5.0\text{Hz}), 3.58(1\text{H}, \text{dd}, J=10.9, 5.0\text{Hz}), 3.49-3.40(2\text{H}, \text{m}), 3.35(3\text{H}, \text{s}), 3.10(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.06(3\text{H}, \text{d}, J=4.6\text{Hz}), 2.72-2.64(1\text{H}, \text{m}), 2.46(2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 2.26(6\text{H}, \text{s}), 2.02-1.93(1\text{H}, \text{m}), 1.82-1.73(2\text{H}, \text{m}).$

[0515]

[表112]

化合物 番号	構造	物性データ
7-84		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.57 (2H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.04-6.95 (2H, m), 7.01-6.95 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.27 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.09-6.05 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.52-4.47 (1H, m), 3.79-3.66 (2H, m), 3.54-3.44 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.04 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.41-2.37 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.20-2.10 (1H, m), 1.87-1.74 (2H, m).
7-85		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.92 (1H, s), 7.62-7.55 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.05-6.95 (2H, m), 6.97-6.89 (1H, m), 6.30 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.29-6.24 (1H, m), 4.77 (1H, dd, $J=7.9, 4.6\text{Hz}$), 4.71-4.65 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=10.6, 4.6\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=10.9, 4.6\text{Hz}$), 3.50-3.40 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.76-2.66 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.36-2.33 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.04-1.93 (1H, m), 1.80-1.73 (2H, m).
7-86		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.06-7.99 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.62-7.55 (2H, m), 7.13-7.10 (1H, m), 7.00 (2H, dd, $J=8.6, 8.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.29-6.20 (1H, m), 6.04 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.95 (1H, dd, $J=9.2, 6.6\text{Hz}$), 4.19-4.11 (2H, m), 3.59-3.39 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.81-2.70 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.48-2.40 (1H, m), 2.26 (6H, s), 1.84-1.75 (2H, m).
7-87		MS m/z (M+H) : 533.5

[0516]

[表113]

化合物 番号	構造	物性データ
7-88		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.73 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.41-6.28 (1H, m), 4.06 (2H, s), 3.55-3.41 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.12-3.07 (5H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.72 (2H, m).
7-89		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 7.02-6.89 (3H, m), 6.73 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.17-6.14 (1H, m), 4.05 (2H, s), 3.54-3.41 (2H, m), 3.20 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.80-1.71 (2H, m).
7-90		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.82 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.33 (1H, brs), 5.94 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.21 (2H, s), 3.55-3.44 (4H, m), 3.35 (3H, brs), 3.05 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.78-1.66 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-91		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.37 (1H, brs), 5.98 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.22 (2H, s), 3.46-3.27 (7H, m), 3.08 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.28-2.22 (8H, m), 1.87-1.83 (2H, m), 1.74-1.67 (2H, m), 1.0 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-92		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.62-7.55 (2H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 7.03-6.95 (2H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.31-6.25 (1H, m), 6.31 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.59-4.53 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=9.9, 7.3\text{Hz}$), 3.51-3.43 (2H, m), 3.16-3.05 (1H, m), 3.08 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 2.24-2.18 (2H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$).

[0517]

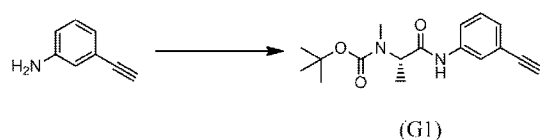
[表114]

化合物 番号	構造	物性データ
7-93		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.94 (1H, s), 7.61–7.54 (2H, m), 7.14–7.09 (1H, m), 7.05–6.97 (2H, m), 7.03–6.98 (1H, m), 6.88–6.85 (1H, m), 6.22–6.17 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, dd, $J=9.6, 5.0\text{Hz}$), 4.09–3.80 (2H, m), 3.52–3.45 (2H, m), 3.23–3.06 (1H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.06 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.58–2.44 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.81–1.73 (2H, m).
7-94		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.85–7.79 (1H, m), 7.47–7.41 (1H, m), 7.25–7.17 (1H, m), 7.11–7.05 (1H, m), 7.01–6.96 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.71–6.62 (1H, m), 6.36–6.29 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70–3.63 (1H, m), 3.59–3.45 (4H, m), 3.44–3.35 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.54–2.49 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.17–1.95 (2H, m), 1.87–1.81 (1H, m), 1.85–1.66 (4H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
7-95		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.82 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.17 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.95 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.77 (1H, dt, $J=11.0, 6.0\text{Hz}$), 5.59 (1H, brs), 3.92–3.85 (2H, m), 3.50–3.39 (4H, m), 3.14–3.00 (5H, m), 2.48–2.38 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.75–1.64 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).
7-96		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.82 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dt, $J=15.0, 6.0\text{Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.79 (1H, dt, $J=11.0, 6.0\text{Hz}$), 5.66 (1H, brs), 3.90–3.88 (2H, m), 3.46–3.39 (2H, m), 3.32–3.28 (2H, m), 3.07 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.00 (3H, brs), 2.27 (6H, s), 2.22–2.18 (2H, m), 1.84–1.80 (2H, m), 1.72–1.65 (2H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

[0518] [実施例 3 8]

(1)

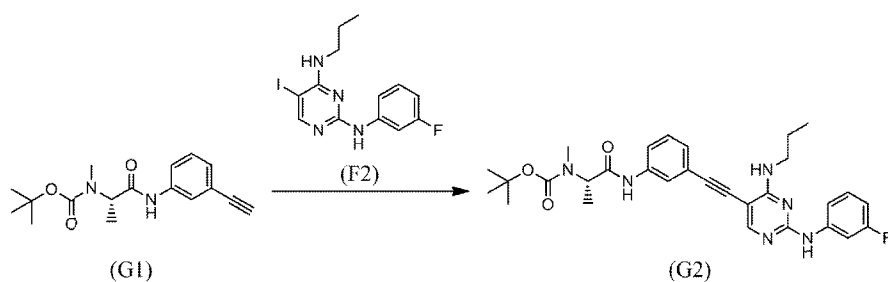
[化203]



N-Boc-N-メチル-L-アラニン2.03g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩3.81gおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物2.70gに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド20mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン5.2mLおよび3-エチルアニリン1.17gを加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の(S)-tert-ブチル (1-((3-エチルフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (G1) 626mgを得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.04-9.86(1H, m), 7.79(1H, s), 7.59(1H, d, J=7.3Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.15(1H, d, J=7.9Hz), 4.70-4.30(1H, m), 4.18(1H, s), 2.85(3H, s), 1.46-1.26(12H, m).

[0519] (2)

[化204]



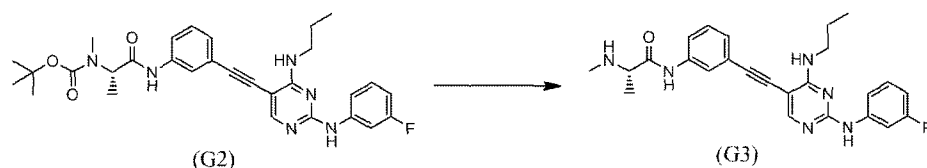
N²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (F2) 186mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド35mgおよびヨウ化銅(I) 19mgに、室温でN,N-ジメチルホルムアミド5mL、トリエチルアミン348μLおよび(S)-tert-ブチル (1-((3-エチルフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (G1) 166mgを加え、同温度で1時間2

0分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-35%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状の（S）-tert-ブチル（1-（（3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（G2）265mgを得た。

MS m/z (M+H) : 547.2

[0520] (3)

[化205]

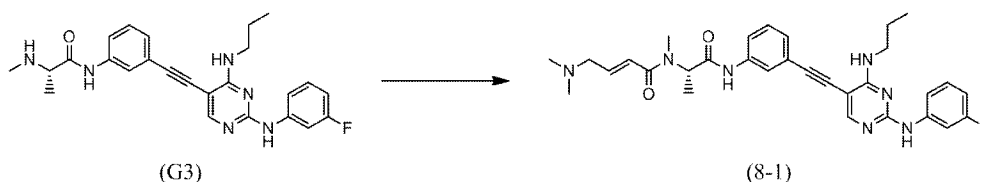


（S）-tert-ブチル（1-（（3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）フェニル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（G2）265mgの1,4-ジオキサン4mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-1,4-ジオキサン溶液4mLを加え、同温度で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物を酢酸エチルおよびメタノールの混合溶媒で再結晶して、（S）-N-（3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）フェニル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド（G3）105mgを得た。

MS m/z (M+H) : 447.2

[0521] (4)

[化206]



(S) - N - (3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (G 3) 67mg、4 - ジメチルアミノクロトン酸塩塩50mgおよび1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩塩58mgに、室温でN, N - ジメチルホルムアミド1.5mLおよびN, N - ジイソプロピルエチルアミン105 μ Lを加え、同温度で13時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-94%酢酸エチル／メタノール）で精製した。得られた固形物を水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (8 - 1) 50mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.84(1H, s), 8.12(1H, s), 7.82(1H, dt, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.46(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32-7.18(4H, m), 7.11(1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.00(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.70(1H, td, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 6.44(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.62(1H, brs), 5.30(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.56-3.48(2H, m), 3.12(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.03(3H, s), 2.28(6H, s), 1.76-1.72(2H, m), 1.44(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0522] (5)

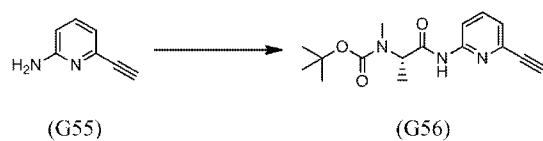
4 - ペンチン酸を用い、実施例38(1)と同様の手法により、中間体 (G 5 2) ~ (G 5 4) を得た。

[表115]

化合物 番号	構造	物性データ
G52		—
G53		—
G54		—

[0523] (6)

[化207]



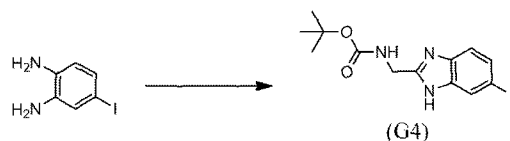
WO 2012/052451 A1に記載の方法に従って合成した2-アミノ-6-エチニルピリジン (G55) 203mg、N-Boc-N-メチル-L-アラニン524mgおよびO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスフェート1.31gに、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン1.2mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド4.5mLを加え、45℃で12時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体のtert-ブチル (1-((6-エチニルピリジン-2-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (G56) 180mgを得た。

MS m/z (M+H) : 304.3

[0524] [実施例39]

(1)

[化208]

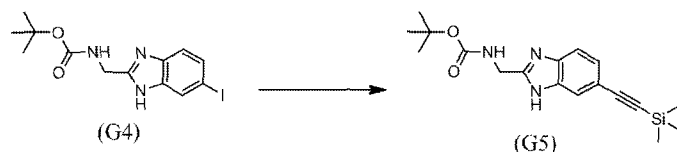


N-ボックグリシン129mgのテトラヒドロフラン3.5mL溶液に、氷冷下でクロロギ酸イソブチル97 μ LおよびN-メチルモルホリン81 μ Lを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下でWO2010/065668A1に記載の方法に従って合成した4-ヨードベンゼン-1,2-ジアミン200mgを加え、室温で1時間攪拌した後、酢酸3.5mLを加え、70°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（（6-ヨード-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル）カルバマート（G4）216mgを得た。

MS m/z (M+H) : 374.0

[0525] (2)

[化209]



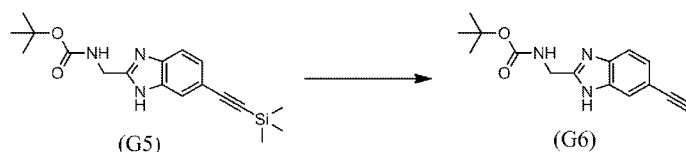
tert-ブチル（（6-ヨード-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル）カルバマート（G4）216mg、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド40mgおよびヨウ化銅（I）22mgのテトラヒドロフラン2mL懸濁液に、室温でトリエチルアミン243 μ Lおよびトリメチルシリルアセチレン96 μ Lを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下

で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：70-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（（6-（（トリメチルシリル）エチニル）-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル）カルバマート（G5）82mgを得た。

MS m/z (M+H) : 344. 1

[0526] (3)

[化210]

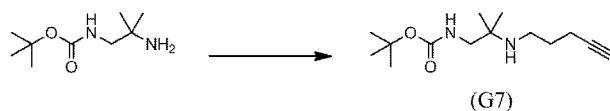


tert-ブチル（（6-（（トリメチルシリル）エチニル）-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル）カルバマート（G5）82mgおよび炭酸カリウム99mgに、室温でメタノール1mLを加え、同温度で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（（6-エチニル-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル）メチル）カルバマート（G6）62mgを得た。

MS m/z (M+H) : 272. 1

[0527] (4)

[化211]



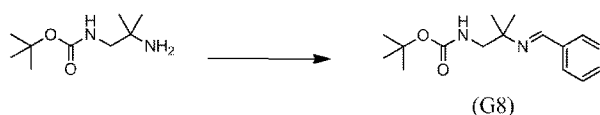
US 4 8 7 7 7 9 A 1 に記載の方法に従って合成した4-ペンチンアール631mgおよび*tert*-ブチル（2-アミノ-2-メチルプロピル）カルバマート328mgの塩化メチレン10mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム921mgおよび酢酸99 μ Lを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-80%酢酸エチル／メタノール）で精製し、*tert*-ブチル（2-メチル-2-（（4-ペンチン-1-イル）アミノ）プロピル）カルバマート（G7）172mgを得た。

MS m/z (M+H) : 255.5

[0528] (5)

[化212]

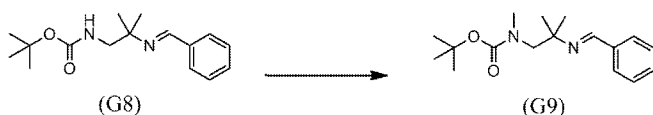


tert-ブチル（2-アミノ-2-メチルプロピル）カルバマート1.98gおよび無水硫酸ナトリウム3.00gのトルエン5mL懸濁液に、室温でベンズアルデヒド1.07mLを加え、加熱還流下、11時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去し、(E)-*tert*-ブチル（2-（ベンジリデンアミノ）-2-メチルプロピル）カルバマート（G8）を得た。

MS m/z (M+H) : 277.3

[0529] (6)

[化213]



上記で得られた(E)-*tert*-ブチル（2-（ベンジリデンアミノ）-2-メチルプロピル）カルバマート（G8）のN,N-ジメチルホルムアミド20mL溶液に、室温でヨードメタン1.96mLおよび水素化ナトリウム（60% wt）1.26gを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に室温でヨードメタン1.00mLを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、(E)-*tert*-ブチル（2-（ベンジリデンアミノ）-2-メチルプロピル）（メチル）カルバ

マート (G 9) 3.17gを得た。

[0530] (7)

[化214]

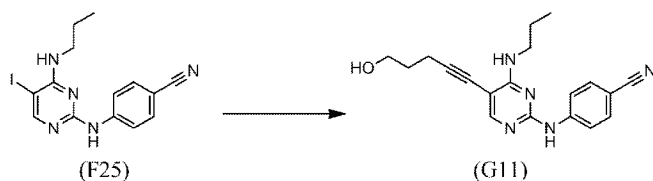


(E) -tert-ブチル (2-(ベンジリデンアミノ)-2-メチルプロピル) (メチル) カルバマート (G 9) 3.17gのテトラヒドロフラン25mL溶液に、室温で5%クエン酸水溶液25mLを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-アミノ-2-メチルプロピル) (メチル) カルバマート (G 10) 506mgを得た。

MS m/z (M+H) : 203.2

[0531] (8)

[化215]



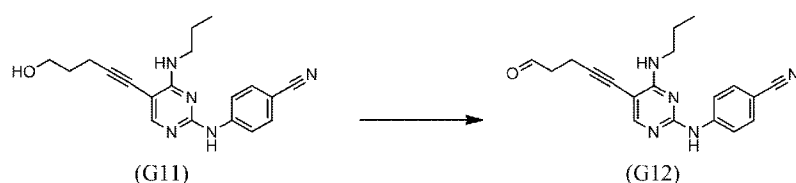
4-((5-ヨード-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (F 25) 289mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド53mgおよびヨウ化銅 (I) 28mgのN,N-ジメチルホルムアミド4mL懸濁液に、室温でトリエチルアミン322 μ L、4-ペンチン-1-オール304mgおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0)88mgを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、4-（（5-（5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンゾニトリル（G11）195mgを得た。

MS m/z (M+H) : 336.3

[0532] (9)

[化216]

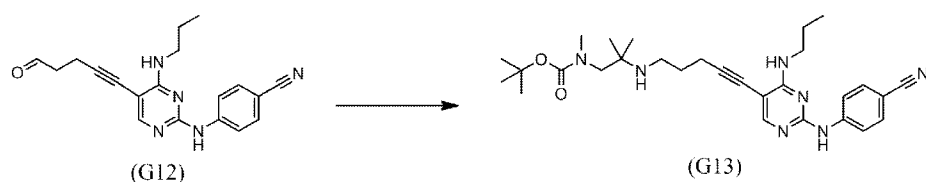


4-（（5-（5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンゾニトリル（G11）124mgの塩化メチレン4mL溶液に、室温で1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3（1H）-オン313mgを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、4-（（5-（5-オキソ-1-ペンチン-1-イル）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンゾニトリル（G12）300mgを得た。

MS m/z (M+H) : 334.3

[0533] (10)

[化217]



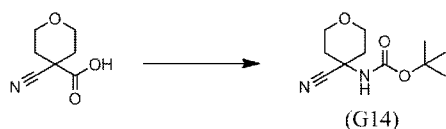
4-（（5-（5-オキソ-1-ペンチン-1-イル）-4-（プロピル

アミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンゾニトリル (G 1 2) 300mg および *tert*-ブチル (2-アミノ-2-メチルプロピル) (メチル) カルバマート (G 1 0) 112mg の塩化メチレン 4mL 溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 195mg および酢酸 21 μ L を加え、同温度で 3 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-80% 酢酸エチル/メタノール) で精製し、*tert*-ブチル (2-((5-(2-((4-シアノフェニル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル) アミノ)-2-メチルプロピル) (メチル) カルバマート (G 1 3) 80mg を得た。

MS m/z (M+H) : 520. 5

[0534] (11)

[化218]



Journal of the American Chemical Society, 1942, vol. 64, p1672 に記載の方法に従って合成した 4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 1.69g のテトラヒドロフラン 20mL および *tert*-ブタノール 80mL 溶液に、室温でジフェニルホスホニルアジド 2.32mL およびトリエチルアミン 1.51mL を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-0% ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、*tert*-ブチル (4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) カルバマート (G 1 4) 1.38g を得た。

MS m/z (M+H) : 227. 2

[0535] (12)

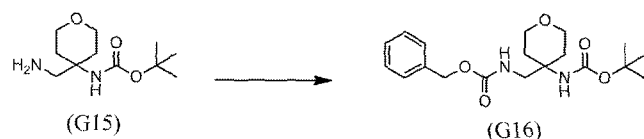
[化219]



tert-ブチル (4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) カルバマート (G14) 210mgおよび塩化コバルト(II)241mgのメタノール9 mL懸濁液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム175mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に室温で塩化コバルト(II)241mgおよび水素化ホウ素ナトリウム175mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (4-(アミノメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) カルバマート (G15) 195mgを得た。

[0536] (13)

[化220]

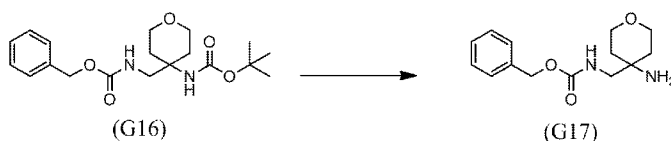


tert-ブチル (4-(アミノメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) カルバマート (G15) 195mgおよび炭酸ナトリウム449mgのアセトン5mLおよび水2mL懸濁液に、室温でベンジルオキシカルボニルクロリド241 μ Lを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (4-((ベンジルオキシカルボニル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) カルバマート (G16) 141mgを得た。

MS m/z (M+H) : 365.3

[0537] (14)

[化221]

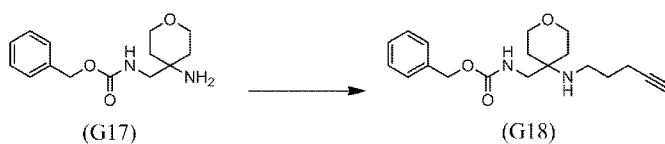


tert-ブチル (4-((ベンジルオキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバマート (G16) 141 mgの塩化メチレン2mL溶液に、室温でトリフルオロ酢酸2mLを加え、同温度で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、ベンジル ((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバマート (G17) 106mgを得た。

MS m/z (M+H) : 265.2

[0538] (15)

[化222]



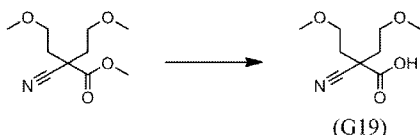
ベンジル ((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)カルバマート (G17) 106mgおよび4-ペンチンアール34mgの塩化メチレン4mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム205mgおよび酢酸22 μ Lを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、ベンジル ((4-((4-ペンチン-1-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)

カルバマート (G 1 8) 74mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38–7.30 (5H, m), 5.10 (2H, s), 3.73–3.64 (4H, m), 3.22 (2H, d), 2.59 (2H, dt), 2.31 (2H, dt), 2.17 (1H, d), 1.69–1.45 (6H, m).

[0539] (1 6)

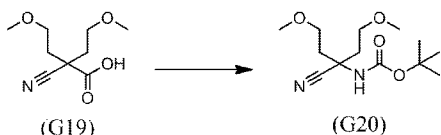
[化223]



European Journal of Organic Chemistry, 2005, vol. 20, p4313–4321に記載の方法に従って合成したメチル 2-シアノー-4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)ブタノアート1.13gのテトラヒドロフラン10mL溶液に、室温で1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液20mLを加え、同温度で7時間攪拌した。反応混合物にヘキサンおよびtert-ブチルメチルエーテルを加えた。水層を分取し、酢酸エチルおよび1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、2-シアノー-4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)酪酸 (G 1 9) 957mgを得た。

[0540] (1 7)

[化224]



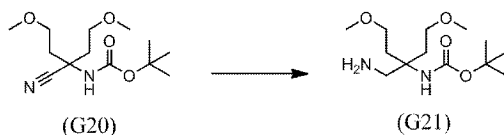
2-シアノー-4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)酪酸 (G 1 9) 957mgのテトラヒドロフラン8mLおよびtert-ブタノール32mL溶液に、室温でジフェニルホスホニルアジド1.63mLおよびトリエチルアミン1.00mLを加え、80°Cで2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100–0%ヘキサン/酢酸エチル)

で精製し、*tert*-ブチル (3-シアノ-1, 5-ジメトキシペンタン-3-イル) カルバマート (G20) 519mgを得た。

MS m/z (M+H) : 273.3

[0541] (18)

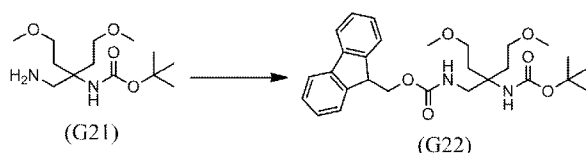
[化225]



tert-ブチル (3-シアノ-1, 5-ジメトキシペンタン-3-イル) カルバマート (G20) 192mgおよび塩化コバルト(II)183mgのメタノール7mL懸濁液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム134mgを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、*tert*-ブチル (3-(アミノメチル)-1, 5-ジメトキシペンタン-3-イル) カルバマート (G21) 275mgを得た。

[0542] (19)

[化226]



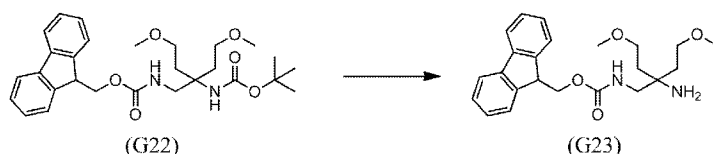
tert-ブチル (3-(アミノメチル)-1, 5-ジメトキシペンタン-3-イル) カルバマート (G21) 275mgおよび炭酸水素ナトリウム400mgの1, 4-ジオキサン4mLおよび水4mL懸濁液に、氷冷下で炭酸9-フルオレニルメチルスクシンイミジル261mgを加え、同温度で2時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：100-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、(9H-フルオレン-9-

イル) メチル tert-ブチル (4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル) ブタン-1, 2-ジイル) ジカルバマート (G 2 2) 269mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.77 (2H, d), 7.60 (2H, d), 7.40 (2H, t), 7.31 (2H, t), 4.41-4.35 (2H, m), 4.24 (1H, t), 3.52-3.42 (4H, m), 3.33-3.29 (4H, m), 2.17 (6H, s), 1.43 (9H, s).

[0543] (20)

[化227]



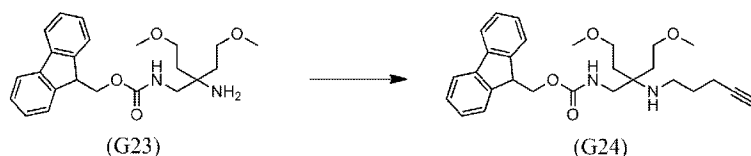
(9H-フルオレン-9-イル) メチル tert-ブチル (4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル) ブタン-1, 2-ジイル) ジカルバマート

(G 2 2) 269mgの塩化メチレン2mL溶液に、室温でトリフルオロ酢酸2mLを加え、同温度で5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、(9H-フルオレン-9-イル) メチル (2-アミノ-4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル) ブチル) カルバマート (G 2 3) 186mgを得た。

MS m/z ($M+H$): 399.4

[0544] (21)

[化228]



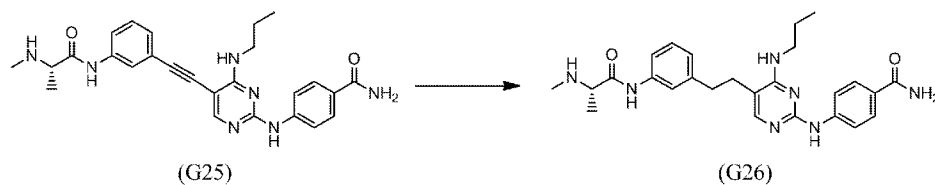
(9H-フルオレン-9-イル) メチル (2-アミノ-4-メトキシ-2-(2-メトキシエチル) ブチル) カルバマート (G 2 3) 186mgおよび4-ペンチンアール42mgの塩化メチレン5mL溶液に、室温でトリアセトキシ水素

化ホウ素ナトリウム247mgおよび酢酸26 μ Lを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：60-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、（9-H-フルオレン-9-イル）メチル（4-メトキシ-2-（2-メトキシエチル）-2-（（4-ペンチン-1-イル）アミノ）ブチル）カルバマート（G24）102mgを得た。

MS m/z (M+H) : 465.4

[0545] (22)

[化229]

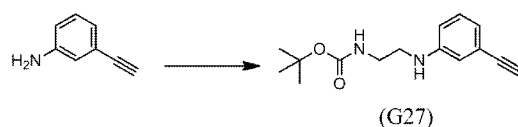


実施例38(1)～(3)と同様の手法により合成した（S）-4-（（5-（（3-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）フェニル）エチニル）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンズアミド（G25）47mgのメタノール80mLおよび酢酸2.5mLの混合溶液を調製し、フロー式水素化反応装置に10%パラジウム-炭素カートリッジをセットし、室温、流速1mL/分で水素化した。減圧下で溶媒を留去し、白色固体の（S）-4-（（5-（3-（2-（メチルアミノ）プロパンアミド）フェネチル）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）ベンズアミド（G26）38mgを得た。

MS m/z (M+H) : 476.2

[0546] (23)

[化230]

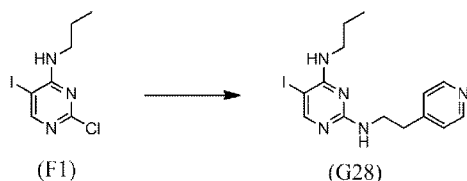


3-エチルアニリン100mgおよびN-Boc-2-アミノアセトアルデヒド407mgの酢酸エチル5mLおよび塩化メチレン5mL溶液に、室温で酢酸2滴およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム543mgを加え、同温度で3時間30分撹拌した。反応混合物に室温でN-Boc-2-アミノアセトアルデヒド200mgおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム200mgを加え、同温度で撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：75%ヘキサン／25%酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（2-（3-エチルフェニル）アミノ）エチルカルバマート（G27）を得た。

MS m/z (M+H) : 261.1

[0547] (24)

[化231]



2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン（F1）を用い、実施例36（11）と同様の手法により、5-ヨード-N⁴-プロピル-N²-（2-（ピリジン-4-イル）エチル）ピリミジン-2,4-ジアミン（G28）を得た。

[0548] (25)

実施例38（2）と同様の手法により、中間体（G29）～（G37）および中間体（G57）～（G64）を得た。

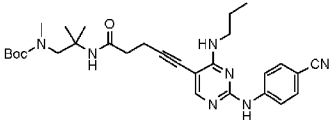
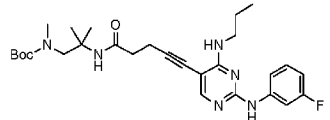
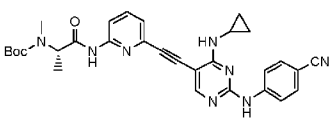
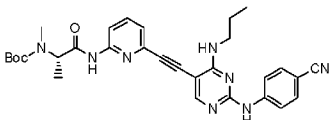
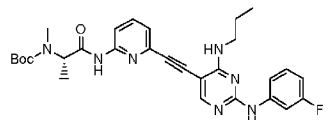
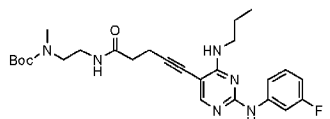
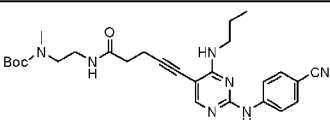
[0549]

[表116]

化合物 番号	構造	物性データ
G29		MS m/z (M+H) : 572.3
G30		—
G31		—
G32		MS m/z (M+H) : 530.2
G33		MS m/z (M+H) : 558.3
G34		—
G35		—
G36		—
G37		—
G57		MS m/z (M-H) : 523.4

[0550]

[表117]

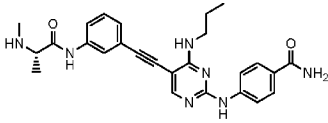
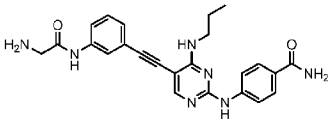
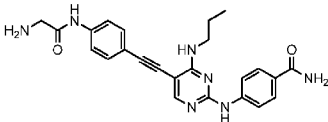
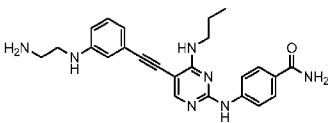
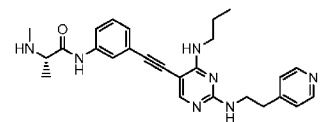
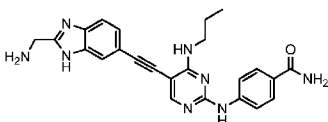
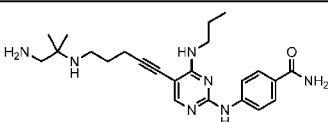
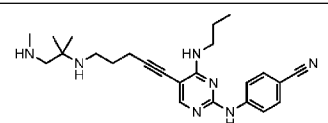
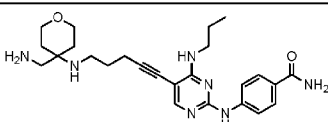
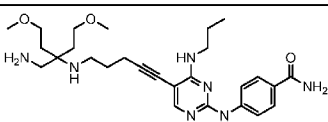
化合物 番号	構造	物性データ
G58		MS m/z (M+H) : 534.4
G59		MS m/z (M+H) : 527.2
G60		—
G61		—
G62		MS m/z (M+H) : 548.4
G63		MS m/z (M+H) : 499.4
G64		MS m/z (M+H) : 506.4

[0551] (26)

実施例38(3)と同様の手法により、中間体(G38)～(G47)、
中間体(G65)～(G72)および中間体(G74)を得た。

[0552]

[表118]

化合物 番号	構造	物性データ
G38		MS m/z (M+H) : 472.2
G39		—
G40		—
G41		—
G42		—
G43		—
G44		—
G45		—
G46		—
G47		—

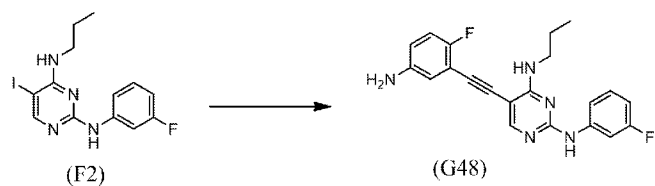
[0553]

[表119]

化合物 番号	構造	物性データ
G65		MS m/z (M+H) : 425.3
G66		MS m/z (M+H) : 434.4
G67		MS m/z (M+H) : 427.3
G68		MS m/z (M+H) : 453.3
G69		MS m/z (M+H) : 455.3
G70		MS m/z (M+H) : 448.3
G71		MS m/z (M+H) : 399.3
G72		MS m/z (M+H) : 406.3
G74		MS m/z (M+H) : 405.3

[0554] (27)

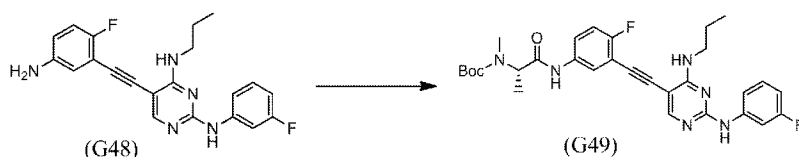
[化232]

N²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン

ー2, 4-ジアミン (F2) を用い、実施例38(2)と同様の手法により、5-((5-アミノ-2-フルオロフェニル)エチニル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (G48) を得た。

[0555] (28)

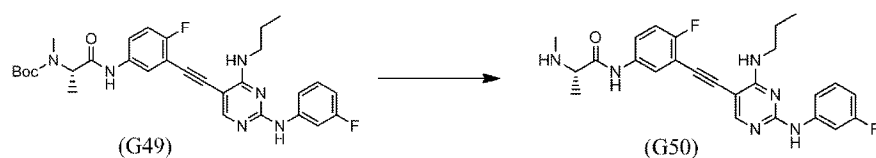
[化233]



5-((5-アミノ-2-フルオロフェニル)エチニル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (G48) を用い、実施例1(5)と同様の手法により、(S)-tert-ブチル (1-((4-フルオロ-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (G49) を得た。

[0556] (29)

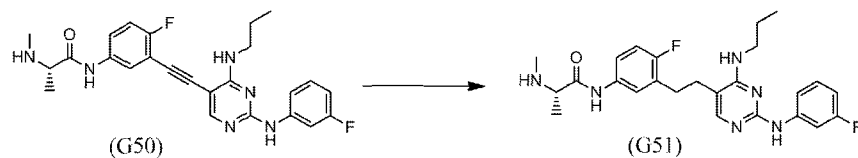
[化234]



(S)-tert-ブチル (1-((4-フルオロ-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (G49) を用い、実施例38(3)と同様の手法により、(S)-N-(4-フルオロ-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (G50) を得た。

[0557] (30)

[化235]



(S)-N-(4-フルオロ-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (G50) を用い、実施例36(4)または実施例38(22)と同様の手法により、(S)-N-(4-フルオロ-3-(2-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (G51) を得た。

[0558] [実施例40]

(1)

実施例1(7)、実施例1(8)または実施例35(7)と同様の手法により、化合物(8-2)～(8-23)を得た。

[0559]

[表120]

化合物 番号	構造	物性データ
8-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.83 (4H, s), 7.79 (1H, brs), 7.51-7.47 (1H, m), 7.34-7.29 (2H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.21-3.12 (5H, m), 2.28 (6H, s), 1.74-1.69 (2H, m), 1.48 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.05 (1H, s), 7.84-7.80 (1H, m), 7.84 (4H, s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.34-7.31 (2H, m), 6.37-6.27 (2H, m), 5.72 (1H, dd, $J=9.9, 5.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, s), 3.52 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.75-1.71 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
8-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.83 (4H, s), 7.60 (2H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.50-7.47 (2H, m), 6.86-6.76 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, s), 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.75-1.70 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.83 (4H, s), 7.10 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 6.84-6.63 (4H, m), 6.08 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.53-3.46 (4H, m), 3.37-3.22 (2H, m), 3.14-3.09 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.75-1.70 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.41 (2H, dd, $J=4.6, 2.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33-7.20 (4H, m), 6.87-6.66 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.64 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.19-3.12 (5H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.72-1.59 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.81 (1H, dt, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=5.9, 2.6\text{Hz}$), 7.47-7.39 (1H, m), 7.26-6.96 (5H, m), 6.71 (1H, td, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.75 (1H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 5.26 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.58-3.47 (2H, m), 3.13 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.29 (6H, s), 1.79-1.68 (2H, m), 1.44 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0560]

[表121]

化合物 番号	構造	物性データ
8-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.74 (1H, s), 7.80 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=6.6, 2.6\text{Hz}$), 7.32-7.08 (4H, m), 7.05-6.93 (2H, m), 6.65 (1H, td, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.26 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.95-4.85 (1H, m), 3.53-3.44 (2H, m), 3.14-3.08 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.61-2.53 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.75-1.64 (2H, m), 1.42 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.06 (1H, s), 7.84 (4H, s), 7.54-7.31 (3H, m), 6.90-6.78 (1H, m), 6.23-6.14 (1H, m), 4.70 (2H, s), 3.54 (2H, t), 3.17-3.13 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.74 (2H, dt), 1.03 (3H, t).
8-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.82-7.80 (4H, brs), 6.76 (1H, dt), 6.14 (1H, dt), 3.47 (2H, t), 3.32-3.28 (2H, t), 3.09 (2H, dd), 2.73 (2H, t), 2.57 (2H, t), 2.15 (6H, s), 1.81-1.61 (4H, m), 1.16 (6H, s), 1.00 (3H, t).
8-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.58 (2H, d), 6.81-6.69 (1H, m), 6.60 (1H, d), 3.50-3.42 (4H, m), 3.16-3.12 (2H, m), 2.80-2.71 (2H, m), 2.61-2.53 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24 (3H, s), 1.81-1.61 (4H, m), 1.13 (6H, s), 0.98 (3H, t).
8-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.80-7.80 (4H, brs), 7.77 (1H, dt), 6.16 (1H, d), 3.85-3.55 (8H, m), 3.36-3.32 (2H, m), 3.12 (2H, d), 2.66-2.58 (2H, t), 2.26 (6H, s), 1.80-1.48 (8H, m), 1.00 (3H, t).
8-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.80-7.80 (4H, brs), 7.77 (1H, dt), 6.16 (1H, d), 3.62-3.52 (8H, m), 3.34 (6H, s), 3.36-3.32 (2H, m), 3.12 (2H, d), 2.66-2.58 (2H, t), 2.26 (6H, s), 1.80-1.48 (8H, m), 1.00 (3H, t).

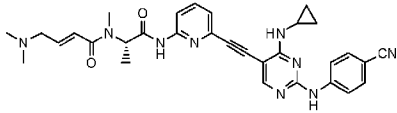
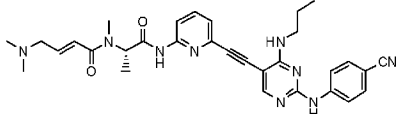
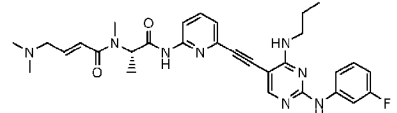
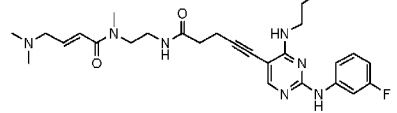
[0561]

[表122]

化合物 番号	構造	物性データ
8-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 7.90 (1H, s), 7.81-7.77 (4H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.85-6.75 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10 (3H, s), 2.86-2.83 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.71-1.66 (2H, m), 1.43 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.86-7.74 (2H, m), 7.29-7.14 (2H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.1, 2.4\text{Hz}$), 6.33-6.25 (1H, m), 6.24-6.14 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 3.66-3.40 (5H, m), 3.30-3.18 (1H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 2.07-1.88 (4H, m), 1.80-1.64 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
8-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.07 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.29-7.22 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.3, 5.9\text{Hz}$), 6.53-6.42 (2H, m), 3.46 (2H, dd, $J=14.5, 5.9\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.20 (3H, s), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.37 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.81-1.68 (2H, m), 1.46 (6H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
8-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.82 (1H, dt, $J=12.1, 2.0\text{Hz}$), 7.31-7.23 (1H, m), 7.20 (1H, dt, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 6.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.46 (1H, dt, $J=15.2, 1.7\text{Hz}$), 6.35 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.47 (2H, dd, $J=14.9, 6.3\text{Hz}$), 3.41 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.10 (2H, dd, $J=6.0, 1.7\text{Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.36 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.65 (2H, m), 1.45 (6H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0562]

[表123]

化合物 番号	構造	物性データ
8-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.87-8.83 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.69 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.41-7.37 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.04 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.51-6.41 (1H, m), 6.14-6.11 (1H, m), 5.40 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.13 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 2.94-2.83 (1H, m), 2.28 (6H, s), 1.44 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.99-0.88 (2H, m), 0.78-0.68 (2H, m).
8-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.83 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.69 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.51-6.41 (1H, m), 6.09-5.97 (1H, m), 5.40 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.59-3.47 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.83-1.64 (2H, m), 1.44 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
8-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.78 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.81 (1H, dt, $J=11.7, 2.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.18 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J=7.9, 2.3\text{Hz}$), 7.03 (1H, dt, $J=15.3, 5.9\text{Hz}$), 6.71 (1H, dt, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.51-6.39 (1H, m), 5.98-5.87 (1H, m), 5.48-5.33 (1H, m), 3.61-3.45 (2H, m), 3.12 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.83-1.67 (2H, m), 1.44 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
8-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.86-7.76 (1H, m), 7.31-7.15 (2H, m), 7.14-7.06 (1H, m), 6.95-6.77 (2H, m), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.31-6.22 (1H, m), 3.66-3.56 (2H, m), 3.53-3.42 (4H, m), 3.13-3.03 (5H, m), 2.72 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.81-1.66 (2H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0563]

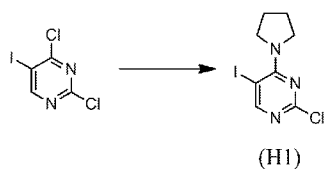
[表124]

化合物 番号	構造	物性データ
8-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.94 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61-7.47 (3H, m), 6.97-6.81 (2H, m), 6.48-6.34 (2H, m), 3.66-3.57 (2H, m), 3.53-3.40 (4H, m), 3.14-3.04 (5H, m), 2.72 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.81-1.64 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
8-23		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.94 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.84-7.79 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.32-7.13 (5H, m), 7.00 (1H, d, $J=15.3, 5.7\text{Hz}$), 6.73-6.68 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.59 (1H, brs), 4.17 (2H, s), 3.26 (3H, s), 3.16-3.12 (5H, m), 2.28 (6H, s).

[0564] [実施例 4 1]

(1)

[化236]

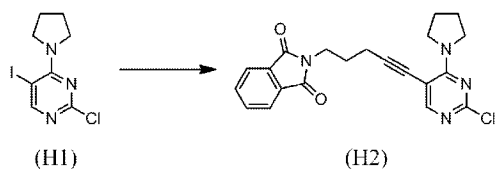


WO 2008/155140A1に記載の方法に従って合成した2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン5.00gのテトラヒドロフラン50mL溶液に、氷冷下でN,N-ジイソプロピルエチルアミン3.49mLとピロリジン1.65mLを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、2-クロロ-5-ヨード-4-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン(H1) 4.49gを得た。

MS m/z (M+H) : 310.1

[0565] (2)

[化237]

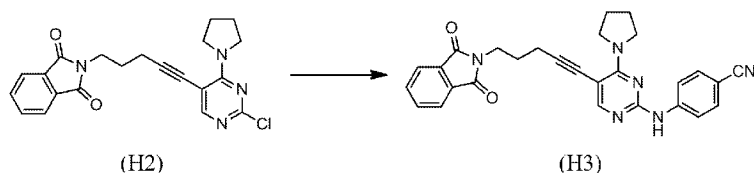


ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド1.02gおよびヨウ化銅（I）558mgのN，N－ジメチルホルムアミド90mL懸濁液に、窒素雰囲気下、室温でトリエチルアミン10.2mL、2－クロロ－5－ヨード－4－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン（H1）4.49gおよびN－（4－ペンチニル）フタルイミド4.65gを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に水を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固形物を酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、2－（5－（2－クロロ－4－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－5－イル）－4－ペンチン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン（H2）3.66gを得た。

MS m/z (M+H) : 395.2

[0566] (3)

[化238]

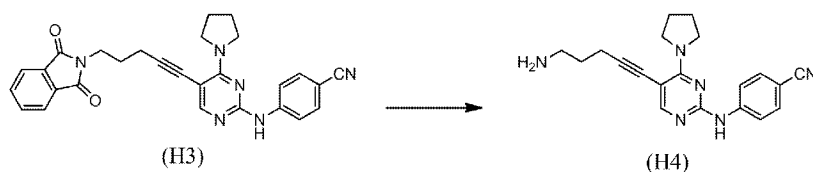


トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）835mgおよび4,5'－ビス（ジフェニルホスフィノ）－9，9'－ジメチルキサンテン1.06gの1，4－ジオキサン125mL溶液に、窒素雰囲気下、室温で2－（5－（2－クロロ－4－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－5－イル）－4－ペンチン－1－イル）イソインドリン－1，3－ジオン（H2）3.60g、4－アミノベンゾニトリル2.69gおよび炭酸セシウム8.90gを加え、90℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に水を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄し、4－（（5－（5－（1，3－ジオキソイソインドリン－2－イル）－1－ペンチン－1－イル）－4－（ピロリジン－1－イル）ピリミジン－2－イル）アミノ）ベンゾニトリル（H3）を得た。

MS m/z (M+H) : 477.3

[0567] (4)

[化239]

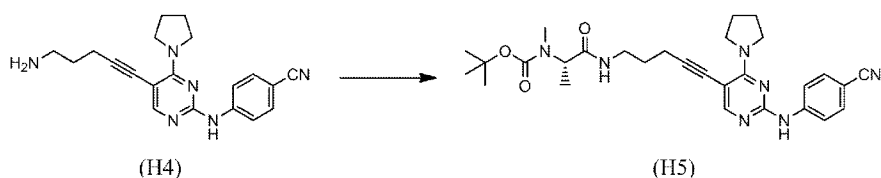


上記で得られた 4 - ((5 - (5 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (H 3) のテトラヒドロフラン 80mL およびエタノール 80mL 溶液に、室温でヒドラジン 1 水和物 16mL を加え、80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 98-85% 酢酸エチル / メタノール) で精製し、4 - ((5 - (5 - アミノ - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (H 4) 2.64g を得た。

MS m/z ($M+H$) : 347.3

[0568] (5)

[化240]



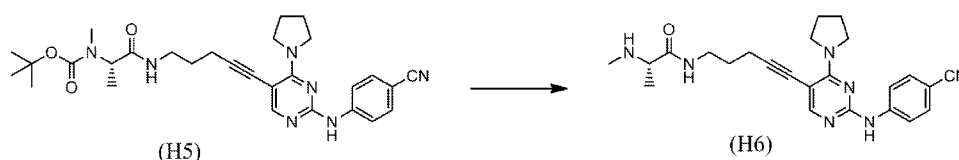
4 - ((5 - (5 - アミノ - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゾニトリル (H 4) 2.64g、N - B o c - N - メチル - L - アラニン 3.10g、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 2.92g および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 2.06g の N, N - ジメチルホルムアミド 40mL 溶液に、室温で N, N - ジイソプロピルエチルアミン 3.98mL を加え、同温度で 3 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：30-5%ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた固形物を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（H5）2.39gを得た。

MS m/z (M+H) : 532.5

[0569] (6)

[化241]

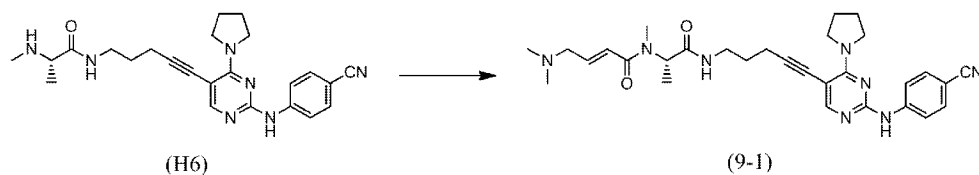


（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（H5）2.39gの1,4-ジオキサン40mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-1,4-ジオキサン溶液20mLを加え、同温度で6時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物を酢酸エチルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の（S）-N-（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-（ピロリジン-1-イル）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド（H6）2塩酸塩2.36gを得た。

MS m/z (M-H) : 430.4

[0570] (7)

[化242]



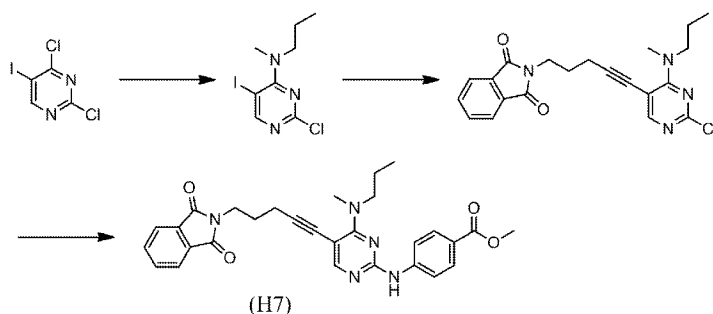
(S) - N - (5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (H 6) 2 塩酸塩 252mg および 4 - ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩 331mg の N , N - ジメチルホルムアミド 8mL 溶液に、氷冷下で N - メチルモルホリン 660 μ L およびクロロギ酸イソブチルを加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 滴加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 100-90% 酢酸エチル / メタノール) で精製した。得られた固形物を酢酸エチルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の (S , E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (9 - 1) 132mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.84 (4H, brs), 3.42-3.26 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.00-1.94 (4H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

[0571] [実施例 4 2]

(1)

[化243]

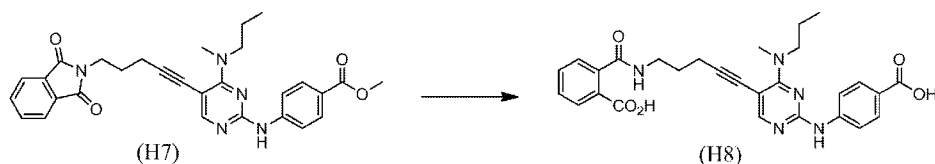


N-メチル-N-プロピルアミンおよび4-アミノ安息香酸メチルを用い、実施例41と同様の手法によりメチル 4-((5-((5-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾアート(H7))を得た。

MS m/z (M+H) : 512.4

[0572] (2)

[化244]

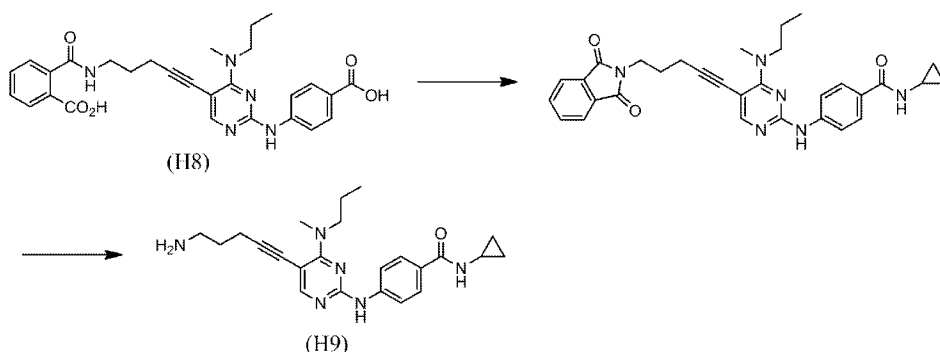


メチル 4-((5-((5-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾアート(H7) 634mgのテトラヒドロフラン6.2mL溶液に、室温で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液3.1mLを加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酸性になるまで1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の2-((5-((2-((4-カルボキシフェニル)アミノ)-4-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバモイル)安息香酸(H8) 526mgを得た。

MS m/z (M+H) : 516.4

[0573] (3)

[化245]



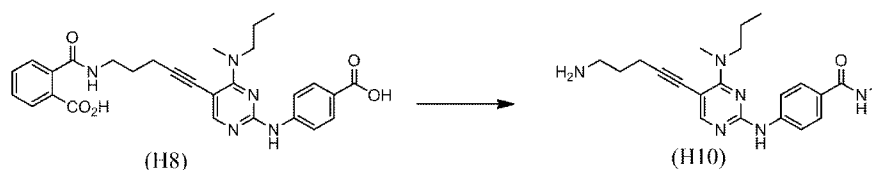
2-((5-((2-((4-カルボキシフェニル)アミノ)-4-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバモイル)安息香酸(H8) 200mgのN,N-ジメチルホルムアミド4mL溶液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩297mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物210mgを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物に室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン541 μ Lおよびシクロプロピルアミン215 μ Lを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた。固形物を濾取し、減圧下で乾燥させ、白色固体218mgを得た。

上記で得られた白色固体218mgのエタノール3mLおよびテトラヒドロフラン3mL溶液に、室温でヒドラジン1水和物0.5mLを加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物を濾去した後、水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 100-88%酢酸エチル/メタノール)で精製し、白色固体の4-((5-((5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-4-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-シクロプロピルベンズアミド(H9) 112mgを得た。

MS m/z (M+H) : 407.4

[0574] (4)

[化246]



メチルアミンを用い、実施例42(3)と同様の手法により、4-((5-((5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-4-((メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド(H10))を得た。

[0575] (5)

2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンを用い、実施例41(1)と同様の手法により、中間体(H11)~(H14)を得た。

[0576] [表125]

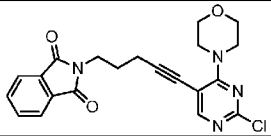
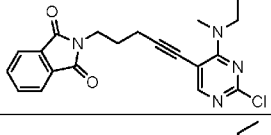
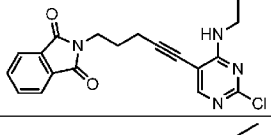
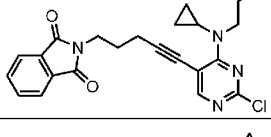
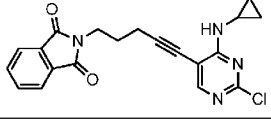
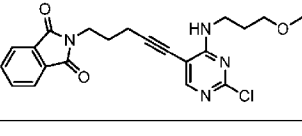
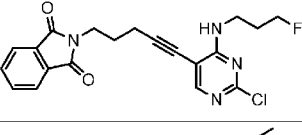
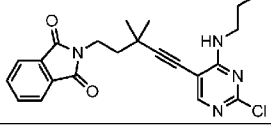
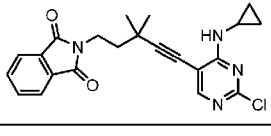
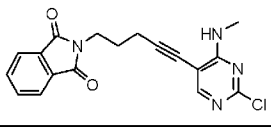
化合物 番号	構造	物性データ
H11		—
H12		—
H13		—
H14		—

[0577] (6)

実施例41(2)と同様の手法により、中間体(H15)~(H23)および中間体(H125)を得た。

[0578]

[表126]

化合物 番号	構造	物性データ
H15		—
H16		MS m/z (M+H) : 397.1
H17		—
H18		—
H19		—
H20		MS m/z (M+H) : 413.3
H21		—
H22		—
H23		—
H125		MS m/z (M+H) : 355.2

[0579] (7)

実施例41(3)と同様の手法により、中間体(H25)～(H47)および中間体(H126)～(H130)を得た。

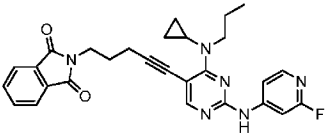
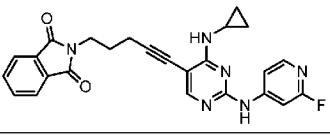
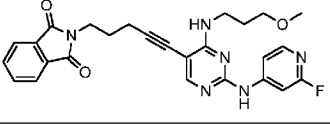
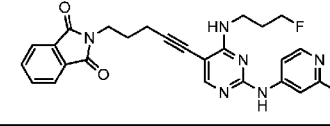
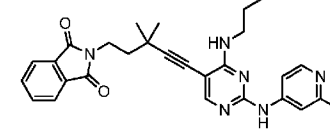
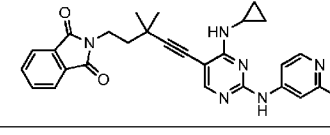
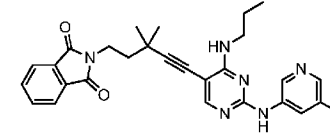
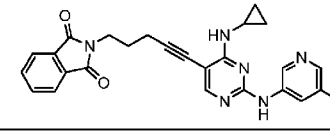
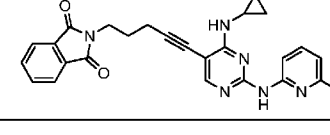
[0580]

[表127]

化合物 番号	構造	物性データ
H25		—
H26		—
H27		MS m/z (M+H) : 472.2
H28		—
H29		—
H30		—
H31		—
H32		—

[0581]

[表128]

化合物 番号	構造	物性データ
H33		—
H34		—
H35		—
H36		—
H37		—
H38		—
H39		—
H40		—
H41		—

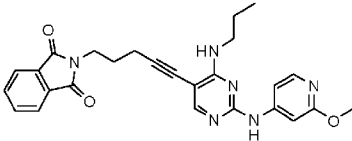
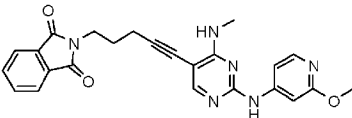
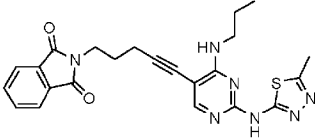
[0582]

[表129]

化合物 番号	構造	物性データ
H42		—
H43		—
H44		—
H45		—
H46		—
H47		—
H126		MS m/z (M+H) : 461.3
H127		—

[0583]

[表130]

化合物 番号	構造	物性データ
H128		—
H129		MS m/z (M+H) : 443.3
H130		MS m/z (M+H) : 462.3

[0584] (8)

実施例41(4)と同様の手法により、中間体(H48)～(H70)および中間体(H131)～(H135)を得た。

[0585]

[表131]

化合物 番号	構造	物性データ
H48		—
H49		—
H50		M S m / z (M + H) : 342.2
H51		M S m / z (M + H) : 367.3
H52		—
H53		—
H54		—
H55		—

[0586]

[表132]

化合物 番号	構造	物性データ
H56		—
H57		—
H58		—
H59		—
H60		—
H61		—
H62		—
H63		—
H64		—

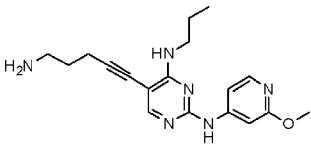
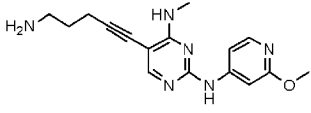
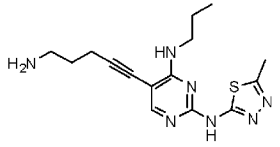
[0587]

[表133]

化合物 番号	構造	物性データ
H65		—
H66		—
H67		—
H68		—
H69		—
H70		—
H131		—
H132		MS m/z ($M+H$) : 371.3

[0588]

[表134]

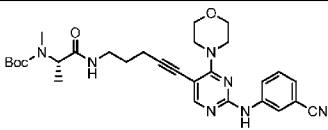
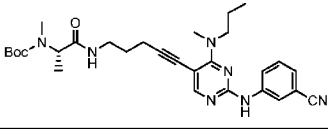
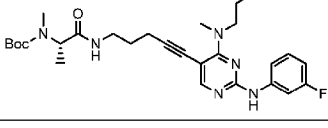
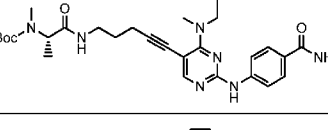
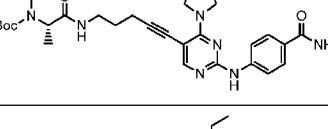
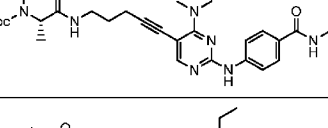
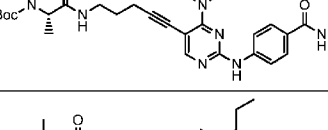
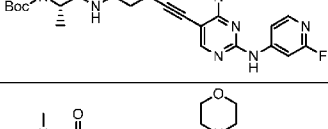
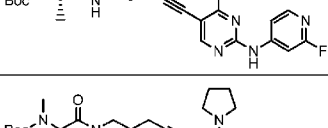
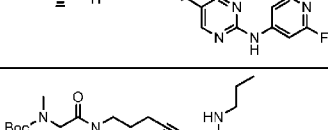
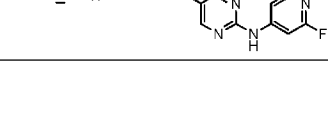
H133		—
H134		MS m/z (M+H) : 313.3
H135		MS m/z (M+H) : 332.3

[0589] (9)

実施例41(5)と同様の手法により、中間体(H71)～(H97)および中間体(H136)～(H146)を得た。

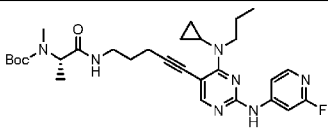
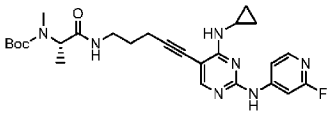
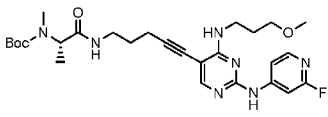
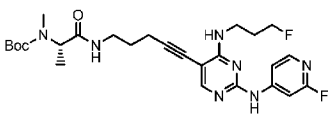
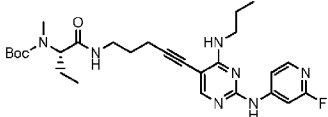
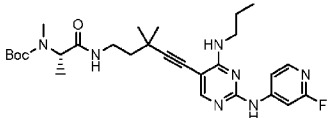
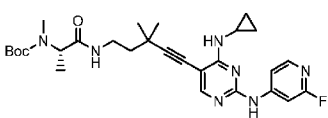
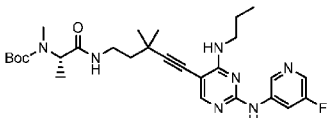
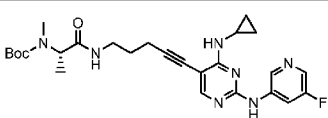
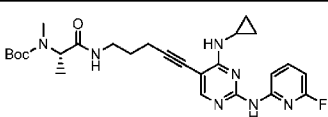
[0590]

[表135]

化合物 番号	構造	物性データ
H71		—
H72		—
H73		M S m / z (M + H) : 527.3
H74		M S m / z (M + H) : 552.4
H75		M S m / z (M + H) : 550.4
H76		M S m / z (M + H) : 592.5
H77		M S m / z (M + H) : 566.5
H78		—
H79		—
H80		—
H81		—

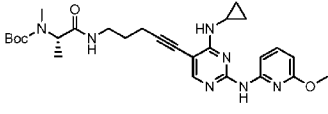
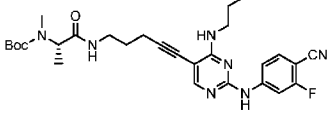
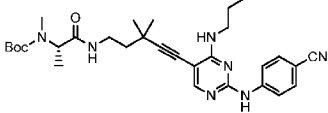
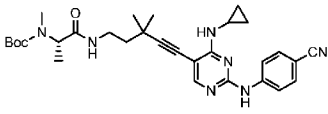
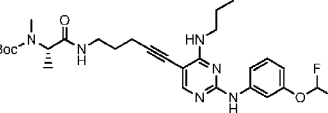
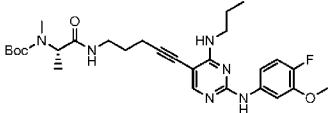
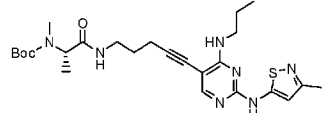
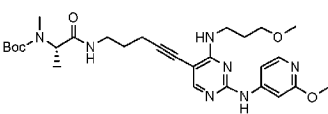
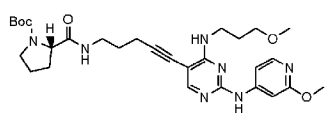
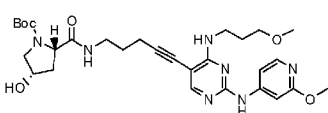
[0591]

[表136]

化合物 番号	構造	物性データ
H82		—
H83		MS m/z (M+H) : 512.4
H84		—
H85		—
H86		—
H87		—
H88		—
H89		—
H90		—
H91		—

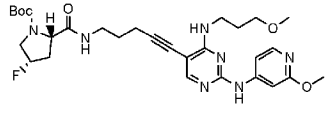
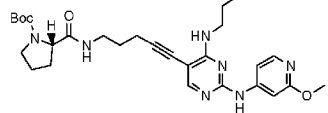
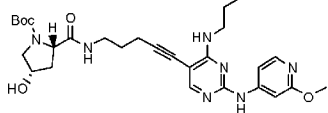
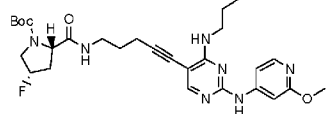
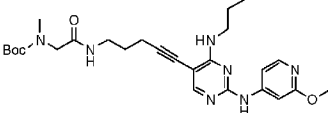
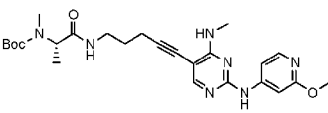
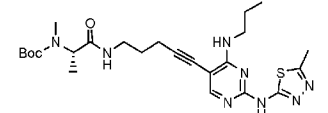
[0592]

[表137]

化合物 番号	構造	物性データ
H92		—
H93		—
H94		—
H95		—
H96		—
H97		—
H136		—
H137		—
H138		—
H139		—

[0593]

[表138]

化合物 番号	構造	物性データ
H140		—
H141		M S m/z (M+H) : 538.5
H142		M S m/z (M+H) : 554.4
H143		M S m/z (M+H) : 556.4
H144		M S m/z (M+H) : 512.4
H145		M S m/z (M+H) : 498.4
H146		M S m/z (M+H) : 517.4

[0594] (10)

実施例41(6)と同様の手法により、中間体(H98)～(H124)および中間体(H147)～(H157)を得た。

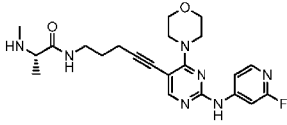
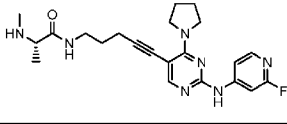
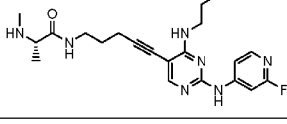
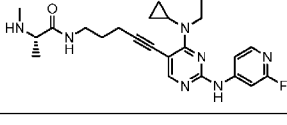
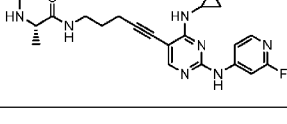
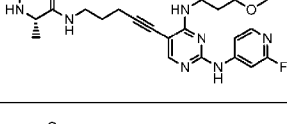
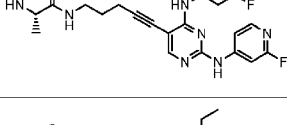
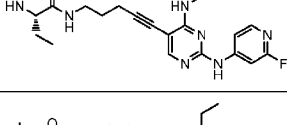
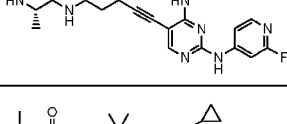
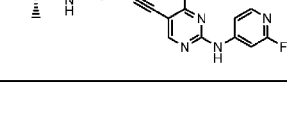
[0595]

[表139]

化合物 番号	構造	物性データ
H98		—
H99		—
H100		M S m / z (M + H) : 427.3
H101		M S m / z (M + H) : 452.4
H102		M S m / z (M + H) : 450.4
H103		M S m / z (M + H) : 492.5
H104		—
H105		—

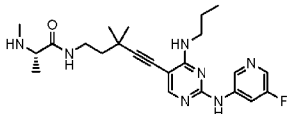
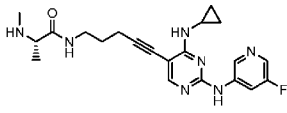
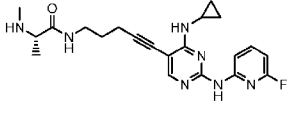
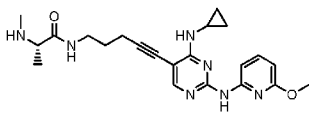
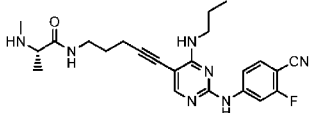
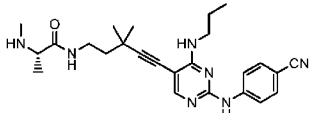
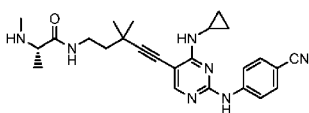
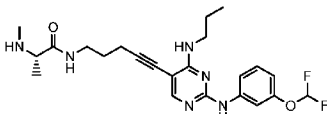
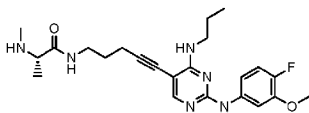
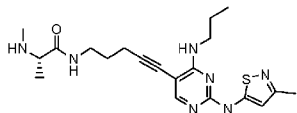
[0596]

[表140]

化合物 番号	構造	物性データ
H106		—
H107		—
H108		—
H109		—
H110		—
H111		—
H112		—
H113		—
H114		—
H115		—

[0597]

[表141]

化合物 番号	構造	物性データ
H116		—
H117		—
H118		—
H119		—
H120		—
H121		—
H122		—
H123		—
H124		—
H147		—

[0598]

[表142]

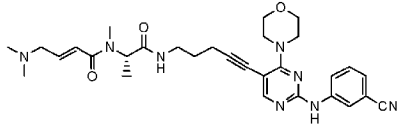
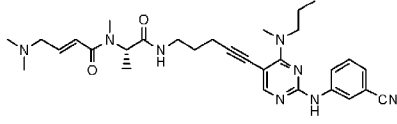
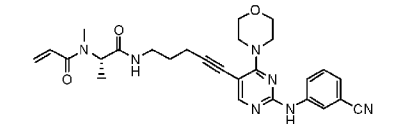
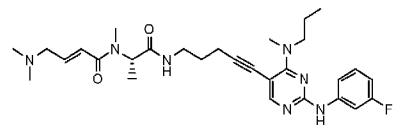
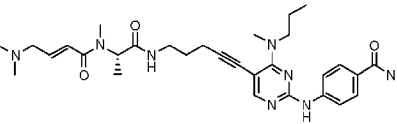
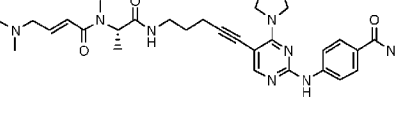
化合物 番号	構造	物性データ
H148		—
H149		—
H150		—
H151		—
H152		M S m / z (M + H) : 438.3
H153		M S m / z (M + H) : 454.4
H154		—
H155		M S m / z (M + H) : 412.4
H156		—
H157		M S m / z (M + H) : 417.4

[0599] [实施例 4 3]

実施例 41 と同様の手法により、化合物 (9-2) ~ (9-40) を得た。

[0600]

[表143]

化合物 番号	構造	物性データ
9-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.16 (1H, brs), 8.12 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, brs), 7.41-7.35 (1H, m), 7.25 (1H, brs), 7.02-6.89 (1H, m), 6.67 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.99-3.93 (4H, m), 3.83-3.76 (4H, m), 3.48-3.23 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.71 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
9-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.74-7.19 (3H, m), 6.93-6.85 (2H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.20 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.74 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.39-3.35 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.12-3.10 (2H, m), 3.02 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.77-1.67 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.93 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
9-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.16 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$), 7.40-7.26 (4H, m), 6.64-6.33 (2H, m), 5.79 (1H, dd, $J=10.2, 1.7\text{Hz}$), 5.16 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.99-3.93 (4H, m), 3.83-3.76 (4H, m), 3.44-3.24 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.81-1.72 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
9-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.76-7.68 (1H, m), 7.24-7.16 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.98-6.88 (1H, m), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.58 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.78-3.70 (2H, m), 3.42-3.32 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.12-3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.80-1.64 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
9-6		MS m/z ($M+H$) : 563.5
9-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.0, 6.1\text{Hz}$), 6.57 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.18 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.84 (4H, s), 3.42-3.28 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.40 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 2.00-1.92 (4H, m), 1.75 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

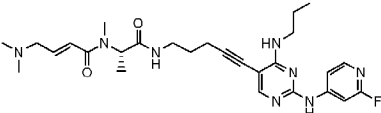
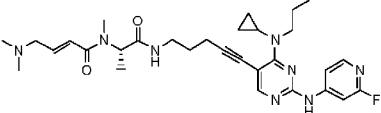
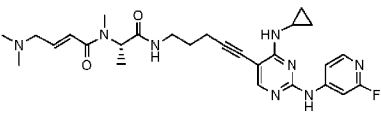
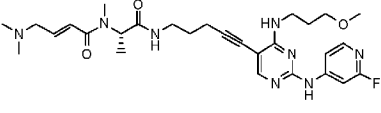
[0601]

[表144]

化合物 番号	構造	物性データ
9-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.03 (1\text{H}, \text{s}), 7.70 (2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.64 (2\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.61 (1\text{H}, \text{s}), 6.93 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.0, 6.1\text{Hz}), 6.64 (1\text{H}, \text{brs}), 6.42 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.38-6.32 (1\text{H}, \text{m}), 5.18 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 3.78-3.70 (2\text{H}, \text{m}), 3.42-3.30 (2\text{H}, \text{m}), 3.28 (3\text{H}, \text{s}), 3.09 (2\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 2.99 (3\text{H}, \text{s}), 2.94-2.84 (1\text{H}, \text{m}), 2.42 (2\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 2.26 (6\text{H}, \text{s}), 1.82-1.64 (4\text{H}, \text{m}), 1.35 (3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 0.93 (3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}), 0.88-0.82 (2\text{H}, \text{m}), 0.64-0.58 (2\text{H}, \text{m}).$
9-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.04 (1\text{H}, \text{s}), 7.71 (2\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.64 (2\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.16 (1\text{H}, \text{s}), 6.93 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.0, 5.9\text{Hz}), 6.53 (1\text{H}, \text{brs}), 6.41 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.12-6.04 (1\text{H}, \text{m}), 5.17 (1\text{H}, \text{q}, J=6.8\text{Hz}), 3.79-3.70 (2\text{H}, \text{m}), 3.42-3.32 (2\text{H}, \text{m}), 3.29 (3\text{H}, \text{s}), 3.10 (2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.01 (3\text{H}, \text{d}, J=5.0\text{Hz}), 2.98 (3\text{H}, \text{s}), 2.46-2.38 (2\text{H}, \text{m}), 2.26 (6\text{H}, \text{s}), 1.80-1.68 (4\text{H}, \text{m}), 1.35 (3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 0.94 (3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}).$
9-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.50 (1\text{H}, \text{s}), 8.03 (1\text{H}, \text{s}), 7.97 (1\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 7.55 (1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 7.17 (1\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 6.97-6.88 (2\text{H}, \text{m}), 6.42 (1\text{H}, \text{d}, J=15\text{Hz}), 5.20 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 3.75-3.65 (2\text{H}, \text{m}), 3.39-3.32 (2\text{H}, \text{m}), 3.30 (3\text{H}, \text{s}), 3.10 (2\text{H}, \text{d}, J=5.3\text{Hz}), 3.02 (3\text{H}, \text{s}), 2.42 (2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 2.26 (6\text{H}, \text{s}), 1.84-1.62 (4\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 0.94 (3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}).$
9-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.15 (1\text{H}, \text{s}), 8.01 (1\text{H}, \text{d}, 5.9\text{Hz}), 7.83 (1\text{H}, \text{s}), 7.47 (1\text{H}, \text{d}, J=1.3\text{Hz}), 7.17 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.6, 2.6\text{Hz}), 6.94 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.68 (1\text{H}, \text{t}, J=5.3\text{Hz}), 6.43 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 5.17 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 4.05-3.96 (4\text{H}, \text{m}), 3.83-3.79 (4\text{H}, \text{m}), 3.45-3.23 (2\text{H}, \text{m}), 3.10 (2\text{H}, \text{dd}, J=5.9, 1.3\text{Hz}), 3.00 (3\text{H}, \text{s}), 2.44 (2\text{H}, \text{t}, 7.3\text{Hz}), 2.25 (6\text{H}, \text{s}), 1.83-1.69 (2\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}).$
9-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.26 (1\text{H}, \text{s}), 8.06-7.94 (2\text{H}, \text{m}), 7.60 (1\text{H}, \text{s}), 7.23-7.14 (1\text{H}, \text{m}), 7.01-6.81 (2\text{H}, \text{m}), 6.43 (1\text{H}, \text{d}, 15.2\text{Hz}), 5.27-5.13 (1\text{H}, \text{m}), 4.05-3.62 (4\text{H}, \text{m}), 3.46-3.26 (2\text{H}, \text{m}), 3.19-3.07 (2\text{H}, \text{m}), 3.02 (3\text{H}, \text{s}), 2.51-2.36 (2\text{H}, \text{m}), 2.30 (6\text{H}, \text{s}), 2.00 (4\text{H}, \text{brs}), 1.86-1.64 (2\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}).$

[0602]

[表145]

化合物 番号	構造	物性データ
9-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.99 (1H, s), 7.97 (2H, t, $J=3.0\text{Hz}$), 7.69 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.96-6.89 (2H, m), 6.59 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.23 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.60-3.38 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.03 (3H, s), 2.53-2.37 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.83-1.61 (4H, m), 1.38 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
9-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.57 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, 15.2, 5.9Hz), 6.80 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, 15.0Hz), 6.40 (1H, s), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81-3.72 (2H, m), 3.43-3.24 (2H, m), 3.15-3.03 (3H, m), 3.01 (3H, s), 2.69-2.55 (1H, m), 2.41 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.83-1.64 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00-0.88 (5H, m), 0.76-0.71 (2H, m).
9-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.30 (1H, s), 8.02-7.95 (3H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.70 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.51 (1H, s), 6.44 (1H, dt, $J=15.2, 1.7\text{Hz}$), 5.20 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 2.92-2.81 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.69 (2H, m), 1.38 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96-0.90 (2H, m), 0.79-0.74 (2H, m).
9-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.24 (1H, s), 8.01-7.96 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.81-6.65 (2H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.20 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.65 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 2.49-2.40 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.01-1.97 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0603]

[表146]

化合物 番号	構造	物性データ
9-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=5.3Hz), 7.60 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30 (1H, s), 7.16-7.09 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.89-6.80 (1H, m), 6.61-6.51 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 5.19 (1H, q, J=7.0Hz), 4.61 (2H, dt, J=47.3, 5.6Hz), 3.73 (2H, q, J=6.6Hz), 3.53-3.40 (2H, m), 3.11 (2H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 3.00 (3H, s), 2.52-2.37 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.22-2.05 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.0Hz).
9-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.52 (1H, s), 7.98 (2H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 7.68 (1H, d, J=1.3Hz), 7.17 (1H, d, J=5.9Hz), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.83 (1H, t, J=6.3Hz), 6.59 (1H, t, J=5.9Hz), 6.45 (1H, d, J=15.2Hz), 4.94 (1H, t, J=7.9Hz), 3.54-3.42 (4H, m), 3.13-3.08 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.3Hz), 2.27 (6H, s), 2.06-1.95 (1H, m), 1.77-1.67 (5H, m), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz), 0.91 (3H, t, J=7.3Hz).
9-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=5.9Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0Hz), 7.30 (1H, s), 7.12-7.06 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.64-6.53 (1H, m), 6.47-6.36 (1H, m), 6.32-6.22 (1H, m), 5.17 (1H, q, J=7.0Hz), 3.59-3.36 (4H, m), 3.10 (2H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 2.98 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.78-1.64 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=7.0Hz), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz).
9-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=5.3Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38 (1H, s), 7.12-7.04 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.61-6.51 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.2Hz), 6.09 (1H, s), 5.16 (1H, q, J=7.0Hz), 3.51-3.37 (2H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 2.99 (3H, s), 2.87-2.82 (1H, m), 2.27 (6H, s), 1.66 (2H, t, J=9.6Hz), 1.36 (3H, d, J=7.0Hz), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.01-0.88 (2H, m), 0.77-0.67 (2H, m).

[0604]

[表147]

化合物 番号	構造	物性データ
9-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.37 (1H, dt, $J=11.7, 2.3\text{ Hz}$), 8.34–8.31 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.52 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.64–6.55 (1H, m), 6.46–6.37 (1H, m), 6.24–6.15 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.57–3.35 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.79–1.61 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).
9-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.67 (1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.62–6.51 (1H, m), 6.48–6.38 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.91–2.80 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78–1.69 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.95–0.89 (2H, m), 0.79–0.72 (2H, m).
9-23		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.48 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 8.05 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.70 (1H, q, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.57–6.51 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 6.46–6.37 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.93–2.81 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78–1.68 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.90–0.84 (2H, m), 0.77–0.72 (2H, m).
9-24		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.12 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.57–6.48 (1H, m), 6.46–6.38 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.24 (1H, s), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.42 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.94–2.83 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78–1.69 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.90–0.84 (2H, m), 0.77–0.70 (2H, m).

[0605]

[表148]

化合物 番号	構造	物性データ
9-25		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.11 (1H, dd, $J=12.6, 2.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=8.6, 7.3\text{ Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{ Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.63-6.49 (2H, m), 6.48-6.38 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.56-3.39 (4H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.81-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).
9-26		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.62-6.52 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.22-6.10 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.53-3.39 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.78-1.62 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).
9-27		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.59-6.50 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.00 (1H, s), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.55-3.32 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.27 (6H, s), 1.66 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (3H, s), 1.29 (3H, s), 0.94-0.84 (2H, m), 0.74-0.69 (2H, m).
9-28		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.86 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.28-7.14 (2H, m), 7.05 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=7.6, 2.0\text{ Hz}$), 6.57-6.48 (1H, m), 6.53 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.48-6.37 (1H, m), 6.27-6.18 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.51 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.84-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).

[0606]

[表149]

化合物 番号	構造	物性データ
9-29		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.95 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 7.09-6.86 (4H, m), 6.60-6.49 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.21-6.08 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 3.90 (3H, s), 3.50 (2H, q, J=6.6Hz), 3.43 (2H, q, J=6.6Hz), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.6Hz), 2.27 (6H, s), 1.79-1.62 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=7.0Hz), 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz).
9-30		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.01 (1H, s), 7.01-6.88 (1H, m), 6.84-6.70 (1H, m), 6.69-6.58 (1H, m), 6.57-6.33 (2H, m), 5.27-5.15 (1H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 3.80-3.61 (2H, m), 3.59-3.36 (2H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 3.02 (3H, s), 2.52-2.41 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.91-1.66 (4H, m), 1.37 (3H, d, J=7.3Hz), 1.03 (3H, t, J=7.6Hz).
9-31		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.97 (2H, brs), 7.41-7.13 (2H, m), 7.11-6.88 (2H, m), 6.70-6.51 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=14.5Hz), 5.19 (1H, brs), 3.93 (3H, s), 3.79-3.61 (2H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.51-3.39 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.11 (2H, d, J=5.3Hz), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.3Hz), 2.27 (6H, s), 2.14-1.67 (4H, m), 1.36 (3H, d, J=6.6Hz).
9-32		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.99 (2H, brs), 7.23-7.09 (1H, m), 7.09-6.86 (2H, m), 6.48-6.36 (1H, m), 6.36-6.18 (2H, m), 5.54 (1H, brs), 4.90-4.42 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.86-3.43 (8H, m), 3.36 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 2.52 (2H, brs), 2.26 (6H, s), 2.22-1.51 (8H, m).
9-33		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.98 (2H, brs), 7.31-7.13 (2H, m), 7.13-6.87 (3H, m), 6.60 (1H, brs), 6.33 (1H, d, J=13.9Hz), 4.68 (1H, brs), 3.93 (3H, s), 3.77-3.45 (10H, m), 3.36 (3H, s), 3.12 (2H, brs), 2.49 (2H, brs), 2.27 (6H, s), 2.10-1.50 (6H, m).

[0607]

[表150]

化合物 番号	構造	物性データ
9-34		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03–7.93 (2H, m), 7.14–6.96 (3H, m), 6.95–6.82 (1H, m), 6.63–6.40 (1H, m), 6.36–6.12 (2H, m), 5.47–5.18 (1H, m), 4.88–4.51 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.81–3.41 (8H, m), 3.36 (3H, s), 3.13–3.05 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.03–1.90 (2H, m), 1.84–1.70 (2H, m), 1.68–1.56 (2H, m).
9-35		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 7.54–7.41 (1H, m), 7.41–7.24 (1H, m), 7.21–7.06 (1H, m), 7.06–6.86 (2H, m), 6.52–6.09 (2H, m), 4.69 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 3.83–3.28 (6H, m), 3.11 (2H, s), 2.49 (2H, brs), 2.27 (6H, s), 2.18–1.51 (8H, m), 1.00 (3H, t, $J=5.9\text{Hz}$).
9-36		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.06–7.93 (2H, m), 7.85 (1H, brs), 7.43–7.27 (2H, m), 7.11–6.88 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.04 (1H, s), 5.68 (1H, s), 4.79 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.51 (1H, brs), 3.92 (3H, s), 3.84–3.66 (2H, m), 3.59–3.38 (4H, m), 3.12 (2H, brs), 2.50 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.92–1.59 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
9-37		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.99 (2H, s), 7.42–7.23 (2H, m), 7.19–6.84 (2H, m), 6.50–6.12 (2H, m), 5.48–5.16 (1H, m), 4.92–4.50 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.90–3.36 (5H, m), 3.21–2.89 (4H, m), 2.48 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.95–1.51 (6H, m), 1.02 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).
9-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00–7.96 (2H, m), 7.35–7.25 (2H, m), 7.06–6.89 (2H, m), 6.66 (1H, brs), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.22 (1H, brs), 4.04 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.59–3.40 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.93–1.64 (4H, m), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0608]

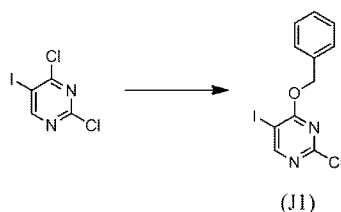
[表151]

化合物番号	構造	物性データ
9-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=5.9, 2.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.63 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.45–6.40 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.48–3.40 (2H, m), 3.15–3.08 (5H, m), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78–1.70 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).
9-40		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.33 (1H, brs), 6.97–6.92 (2H, m), 6.66–6.53 (2H, m), 6.45–6.40 (2H, m), 5.28–5.11 (1H, m), 3.67–3.53 (1H, m), 3.53–3.37 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.88–1.53 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0609] [実施例44]

(1)

[化247]



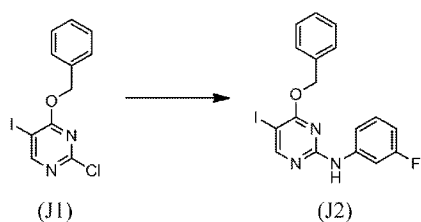
ベンジルアルコール10.4mLのテトラヒドロフラン100mL溶液に、窒素雰囲気下、氷冷下でtert-ブトキシカリウム6.2gを加え、加熱還流下、40分間攪拌した（反応混合物A）。

WO2008/155140A1に記載の方法に従って合成した2,4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン13.7gのN,N-ジメチルホルムアミド100mL溶液に、10℃以下で上記の反応混合物Aを滴下し、氷冷下で2時間攪拌した。反応混合物に水800mLを加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、アセトニトリルで再結晶し、減圧下で乾燥させ、白色固体の4-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-5-ヨードピリミジン(J1) 10.3gを得た。

MS m/z (M+H) : 347.0

[0610] (2)

[化248]

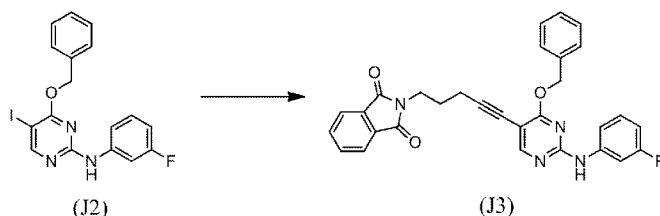


4-（ベンジルオキシ）-2-クロロ-5-ヨードピリミジン（J 1）158 mgのN-メチルピロリドン2.5mL溶液に、室温で3-フルオロアニリン66 μ Lおよび（1S）-（+）-10-カンファースルホン酸159mgを加え、60℃で2時間攪拌した後、80℃で7時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体の4-（ベンジルオキシ）-N-（3-フルオロフェニル）-5-ヨードピリミジン-2-アミン（J 2）60mgを得た。

MS m/z (M+H) : 422.0

[0611] (3)

[化249]



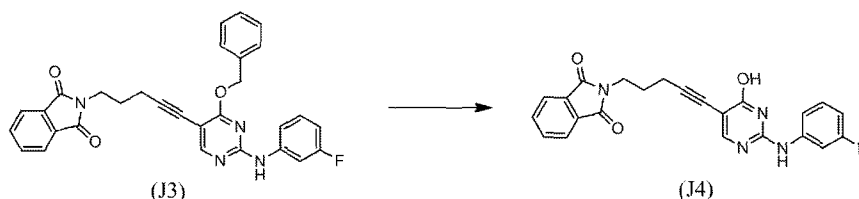
4-（ベンジルオキシ）-N-（3-フルオロフェニル）-5-ヨードピリミジン-2-アミン（J 2）60mgおよびN-（4-ペンチニル）フタルイミド76mgのN，N-ジメチルホルムアミド500 μ L溶液に、室温でトリエチルアミン98 μ L、ヨウ化銅（I）14mgおよびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド10mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物

に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄緑色固体の2-(5-(4-(ベンジルオキシ)-2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(J3) 69mgを得た。

MS m/z (M+H) : 507.2

[0612] (4)

[化250]

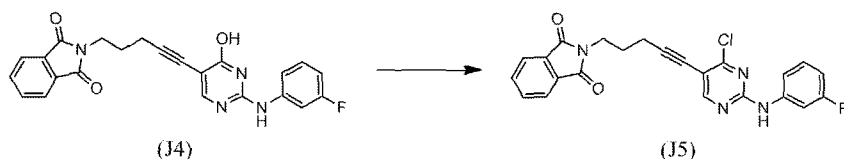


2-(5-(4-(ベンジルオキシ)-2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(J3) 69mgに室温でトリフルオロ酢酸1mLを加え、同温度で一晩攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄ピンク色固体の2-(5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(J4) 62mgを得た。

MS m/z (M+H) : 417.1

[0613] (5)

[化251]

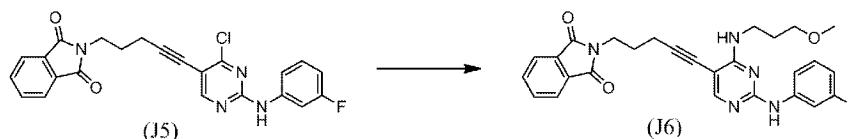


2-(5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-ヒドロキシ
 ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1,
 3-ジオン(J4) 36mgに室温でオキシ塩化リン1mLを加え、80℃で45分間攪
 拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を氷に注ぎ込んだ後
 、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をジイソプロピルエーテ
 ルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄黄色固体の2-(5-(4-クロロ-2-
 ((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペン
 チン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン(J5) 21mgを得た。

MS m/z (M+H) : 435.1

[0614] (6)

[化252]

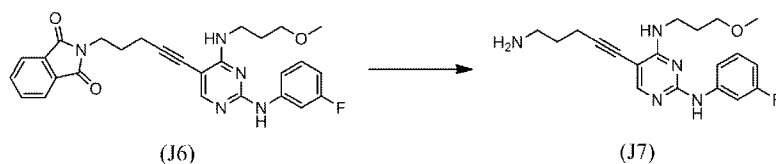


2-(5-(4-クロロ-2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリ
 ミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1, 3-
 ジオン(J5) 124mgの1, 4-ジオキサン2mL溶液に、室温でトリエチルア
 ミン119 μ Lおよび3-メトキシプロピルアミン88 μ Lを加え、封管中、50℃で
 一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加
 えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、薄黄色固体の2-(5-
 (2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピ
 ル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソイン
 ドリン-1, 3-ジオン(J6) 90mgを得た。

MS m/z (M+H) : 488.2

[0615] (7)

[化253]

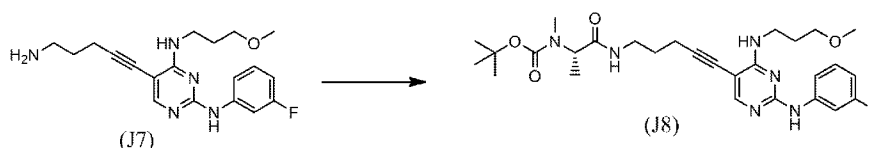


2-((5-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (J6) 90mgのテトラヒドロフラン1mLおよびエタノール0.5mL溶液に、室温でヒドラジン1水和物100 μ Lを加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物を濾去した後、酸性になるまで1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。水層を分取し、塩基性になるまで3.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、薄黄色固体の5-((5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-メトキシプロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン (J7) 55mgを得た。

MS m/z (M+H) : 358.2

[0616] (8)

[化254]



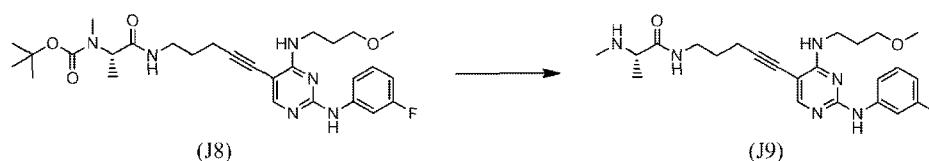
5-((5-アミノ-1-ペンチン-1-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-(3-メトキシプロピル)ピリミジン-2,4-ジアミン (J7) 55mg、N-Boc-N-メチル-L-アラニン63mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩59mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物42mgのN,N-ジメチルホルムアミド700 μ L溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン108 μ Lを加え、同温

度で3時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S)-tert-ブチル (1-((5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (J 8) 84mgを得た。

MS m/z (M+H) : 543. 1

[0617] (9)

[化255]

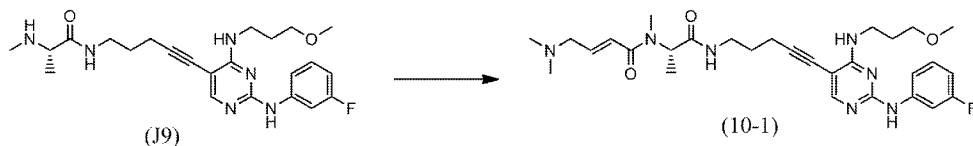


(S)-tert-ブチル (1-((5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (J 8) 81mgに室温で4.0mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン溶液1mLを加え、同温度で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄黄色固体の(S)-N-(5-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (J 9) 2塩酸塩55mgを得た。

MS m/z (M+H) : 443. 3

[0618] (10)

[化256]



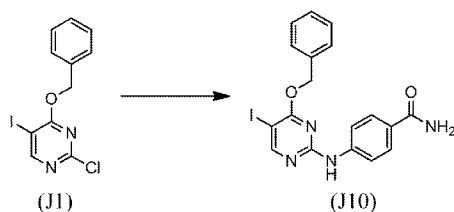
4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩61mgのN, N-ジメチルホルムアミド0.5mL溶液に、氷冷下でN-メチルモルホリン135 μ Lおよびクロロギ酸イソブチル40 μ Lを加えた後、さらに(S)-N-(5-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド(J9)2塩酸塩55mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10滴を加え、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-(5-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド(10-1)45mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96(1H, s), 7.79(1H, dt, $J=12.1, 2.1\text{Hz}$), 7.26-7.15(1H, m), 7.09(1H, dd, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 7.05(1H, s), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67(1H, dt, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 6.60-6.50(1H, m), 6.50-6.36(2H, m), 5.18(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64(2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.42(2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.35(3H, s), 3.10(2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 2.44(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26(6H, s), 2.01-1.93(2H, m), 1.80-1.71(2H, m), 1.36(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0619] [実施例45]

(1)

[化257]

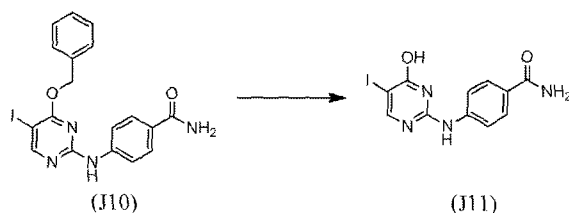


4-（ベンジルオキシ）-2-クロロ-5-ヨードピリミジン（J 1）2.02gおよび4-アミノベンズアミド3.97gのN-メチルピロリドン20mL溶液に、室温で（1 S）-（+）-10-カンファースルホン酸6.76gを加え、60℃で9時間攪拌した。反応混合物を氷冷した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込んだ。固形物を濾取し、酢酸エチルおよびメタノールの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の4-（（4-（ベンジルオキシ）-5-ヨードピリミジン-2-イル）アミノ）ベンズアミド（J 10）3.05gを得た。

MS m/z (M+H) : 447.2

[0620] (2)

[化258]

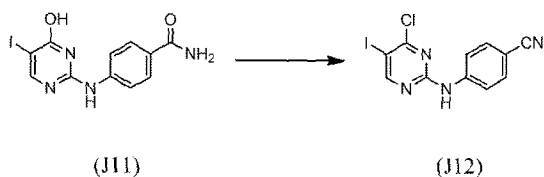


4-（（4-（ベンジルオキシ）-5-ヨードピリミジン-2-イル）アミノ）ベンズアミド（J 10）2.84gに室温でトリフルオロ酢酸25mLを加え、40～50℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をジイソプロピルエーテルおよびクロロホルムの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、淡褐色固体の4-（（4-ヒドロキシ-5-ヨードピリミジン-2-イル）アミノ）ベンズアミド（J 11）1.35gを得た。

MS m/z (M+H) : 357.1

[0621] (3)

[化259]

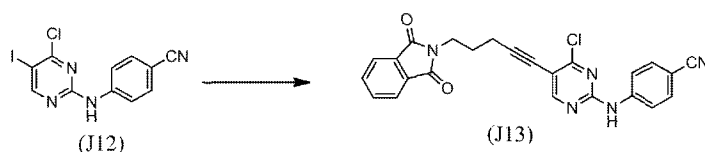


4-((4-ヒドロキシ-5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾアミド (J 1 1) 1.35gに室温でオキシ塩化リン14mLを加え、90℃で1時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物を氷に注ぎ込んだ後、酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をジイソプロピルエーテルおよびクロロホルムの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄黄色固体の4-((4-クロロ-5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (J 1 2) 764mgを得た。

MS m/z (M+H) : 357.0

[0622] (4)

[化260]

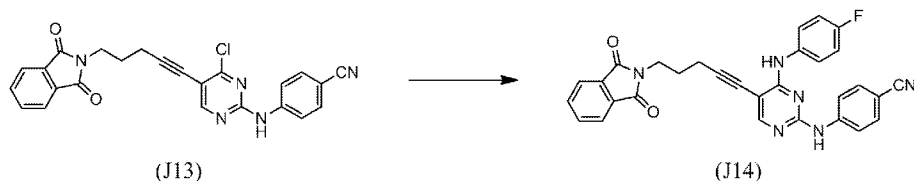


4-((4-クロロ-5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (J 1 2) 53mgおよびN-(4-ペンチニル)フタルイミド47mgのN,N-ジメチルホルムアミド1mL溶液に、室温でトリエチルアミン103 μ L、ヨウ化銅 (I) 14mgおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド10mgを加え、同温度で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をクロロホルムで洗浄後、減圧下で乾燥させ、白色固体の4-((4-クロロ-5-((5-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (J 1 3) 44mgを得た。

MS m/z (M+H) : 442.2

[0623] (5)

[化261]

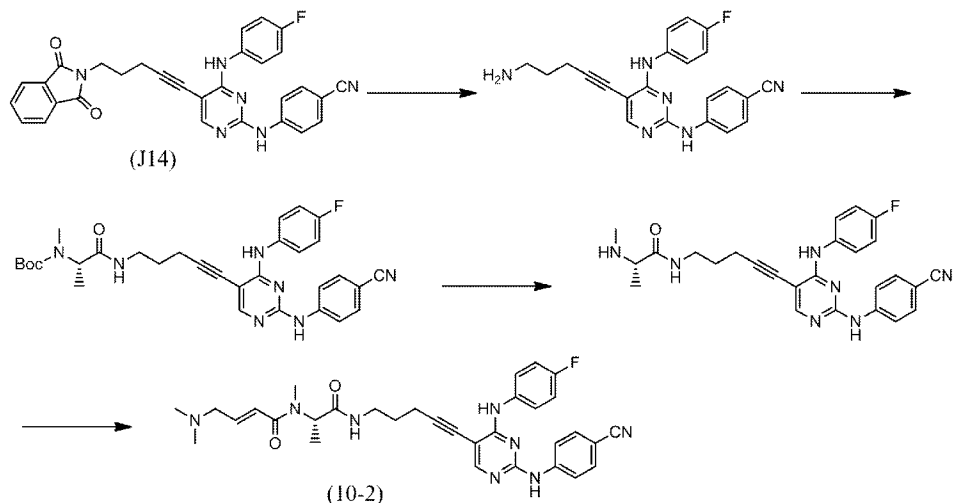


4-((4-クロロ-5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J13) 41mgの1,4-ジオキサン1.5mL溶液に、室温で4-フルオロアニリン79 μ Lおよびトリエチルアミン115 μ Lを加え、封管中、95℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、1.0mol/L塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をクロロホルムおよびメタノールの混合溶媒で洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄緑色固体の4-((5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J14) 32mgを得た。

MS m/z (M+H) : 517.3

[0624] (6)

[化262]

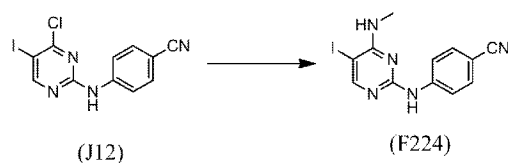


実施例 4 4 (7) ~ (10) と同様の手法により、4-((5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (J 14) から (S, E)-N-(1-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((4-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド (10-2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26(1H, s), 8.15(1H, s), 7.64(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.59(2H, dd, $J=8.6, 4.6\text{Hz}$), 7.49(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45(1H, brs), 7.07(2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.93(1H, dt, $J=15.0, 6.1\text{Hz}$), 6.67-6.57(1H, m), 6.41(1H, dt, $J=15.0, 1.3\text{Hz}$), 5.17(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54-3.49(2H, m), 3.10(2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.95(3H, s), 2.54-2.43(2H, m), 2.27(6H, s), 1.81-1.68(2H, m), 1.32(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

[0625] (7)

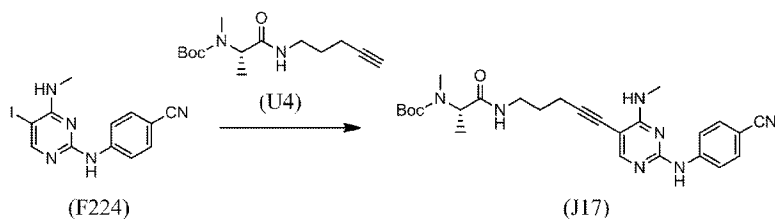
[化263]



4-((4-クロロ-5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (J 12) 25mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン37 μL および2.0mol/Lメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液105 μL を加え、室温で19時間攪拌した。反応混合物に水5mLを加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、4-((5-ヨード-4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (F 224) 27mgを得た。

[0626] (8)

[化264]



4-((5-ヨード-4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル (F224) および (S)-tert-ブチル メチル (1-オキソ-1-(4-ペンチン-1-イルアミノ)プロパン-2-イル)カルバマート (U4) を用い、実施例38(2)と同様の手法により、(S)-tert-ブチル (1-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (J17) を得た。

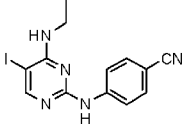
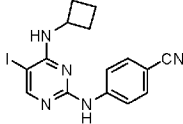
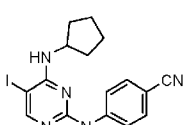
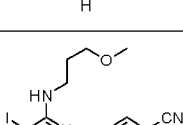
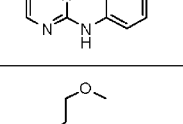
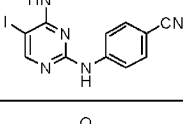
MS m/z (M+H) : 492.4

[0627] (9)

中間体 (J12) を用い、実施例45(7)と同様の手法により、中間体 (J18) ~ (J23) を得た。

[0628]

[表152]

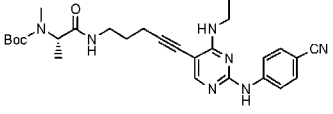
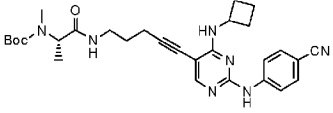
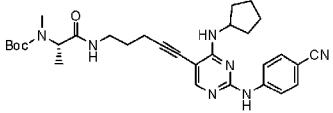
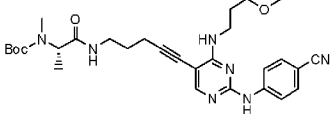
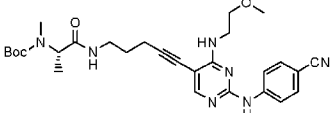
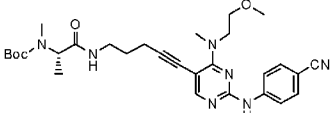
化合物 番号	構造	物性データ
J18		MS m/z (M+H) : 366.1
J19		MS m/z (M+H) : 392.1
J20		MS m/z (M+H) : 406.1
J21		MS m/z (M+H) : 410.1
J22		MS m/z (M+H) : 396.1
J23		MS m/z (M+H) : 410.1

[0629] (10)

中間体 (J18) ~ (J23) を用い、実施例45 (8) と同様の手法により、中間体 (J24) ~ (J29) を得た。

[0630]

[表153]

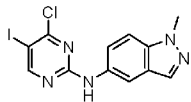
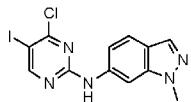
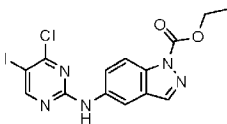
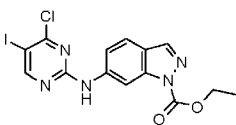
化合物 番号	構造	物性データ
J24		MS m/z (M+H) : 506.4
J25		MS m/z (M+H) : 532.4
J26		MS m/z (M+H) : 546.4
J27		MS m/z (M+H) : 550.4
J28		MS m/z (M+H) : 536.4
J29		MS m/z (M+H) : 550.4

[0631] (11)

4-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-5-ヨードピリミジン(J1)を用い、実施例45(1)~(3)と同様の手法により、中間体(J30)~(J33)を得た。

[0632]

[表154]

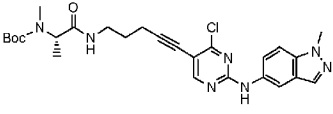
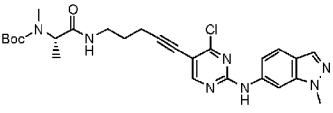
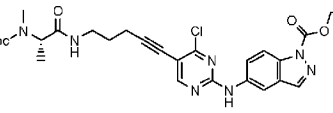
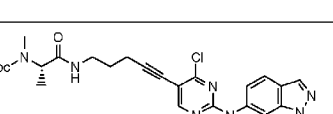
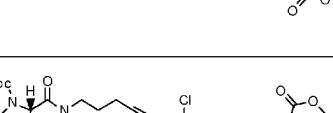
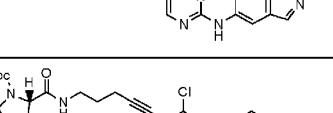
化合物 番号	構造	物性データ
J30		MS m/z (M+H) : 385.9
J31		MS m/z (M+H) : 385.9
J32		MS m/z (M+H) : 444.0
J33		MS m/z (M+H) : 444.0

[0633] (12)

中間体 (J30) ~ (J33) を用い、実施例45 (8) と同様の手法により、中間体 (J34) ~ (J39) を得た。

[0634]

[表155]

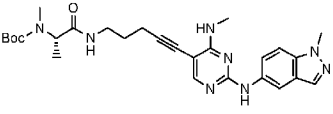
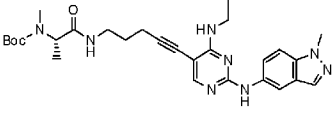
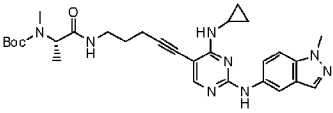
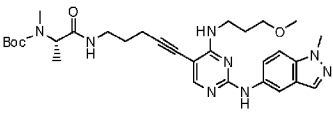
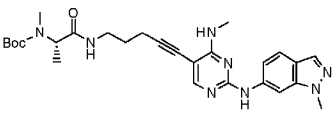
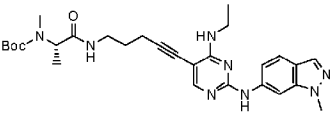
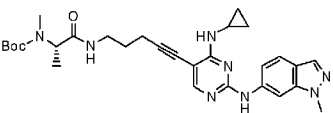
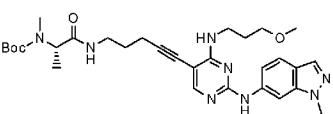
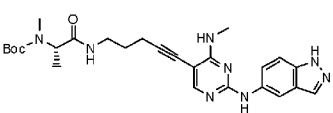
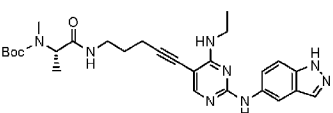
化合物 番号	構造	物性データ
J34		MS m/z (M+H) : 526.3
J35		MS m/z (M+H) : 526.3
J36		MS m/z (M+H) : 584.4
J37		MS m/z (M+H) : 584.4
J38		MS m/z (M+H) : 596.4
J39		MS m/z (M+H) : 596.4

[0635] (13)

中間体 (J34) ~ (J39) を用い、実施例45 (7) と同様の手法により、中間体 (J40) ~ (J63) を得た。

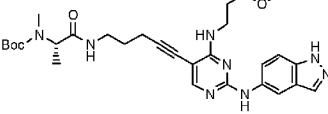
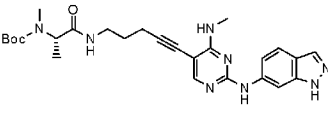
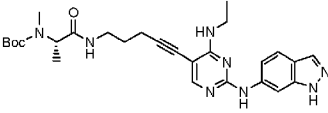
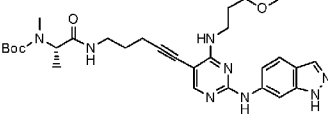
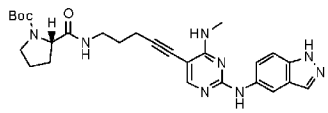
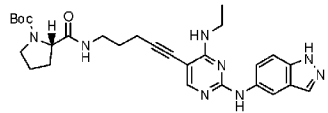
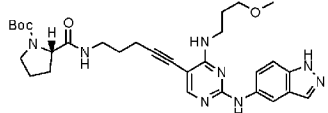
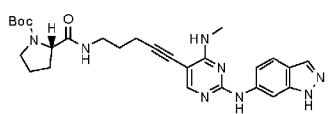
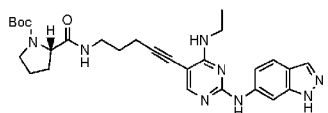
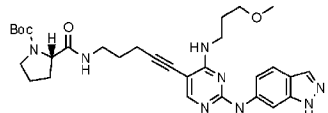
[0636]

[表156]

化合物 番号	構造	物性データ
J40		MS m/z (M+H) : 521.4
J41		MS m/z (M+H) : 535.5
J42		MS m/z (M+H) : 547.5
J43		MS m/z (M+H) : 579.5
J44		MS m/z (M+H) : 521.5
J45		MS m/z (M+H) : 535.5
J46		MS m/z (M+H) : 547.5
J47		MS m/z (M+H) : 579.5
J48		MS m/z (M+H) : 507.4
J49		MS m/z (M+H) : 521.5

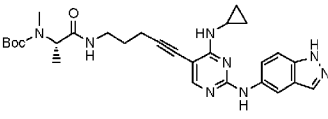
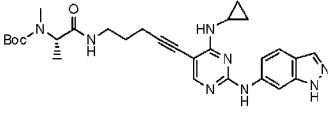
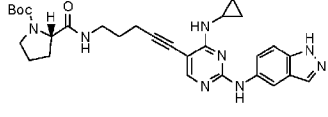
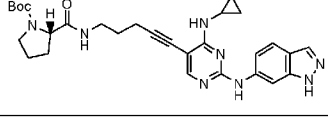
[0637]

[表157]

化合物 番号	構造	物性データ
J50		MS m/z (M+H) : 565.5
J51		MS m/z (M+H) : 507.4
J52		MS m/z (M+H) : 521.5
J53		MS m/z (M+H) : 565.5
J54		MS m/z (M+H) : 519.5
J55		MS m/z (M+H) : 533.5
J56		MS m/z (M+H) : 577.5
J57		MS m/z (M+H) : 519.3
J58		MS m/z (M+H) : 533.3
J59		MS m/z (M+H) : 577.3

[0638]

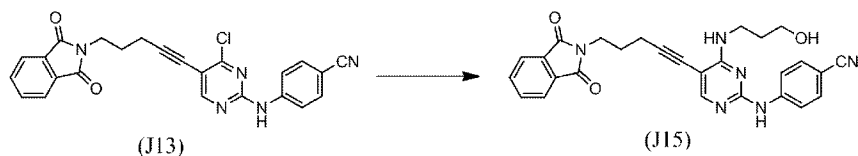
[表158]

化合物番号	構造	物性データ
J60		—
J61		—
J62		—
J63		—

[0639] [実施例46]

(1)

[化265]

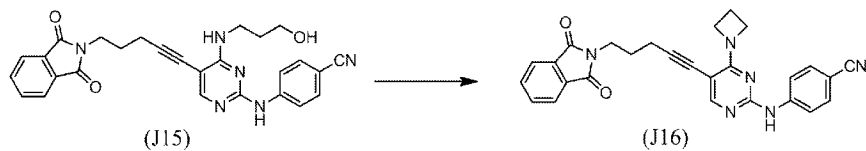


4-((4-クロロ-5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J13)を用い、実施例45(5)と同様の手法により、4-((5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J15)を得た。

MS m/z (M+H) : 481.3

[0640] (2)

[化266]



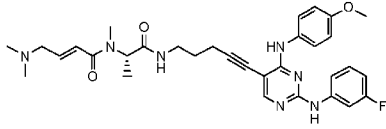
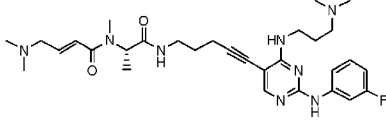
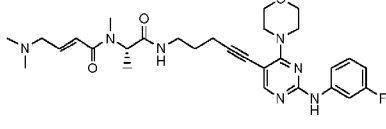
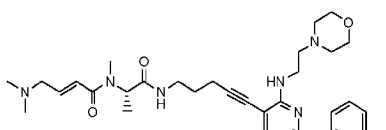
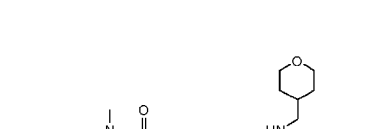
4-((5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J 15) 51mgの塩化メチレン1 mL懸濁液に、氷冷下でビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド188 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。固形物を濾取し、水および酢酸エチルで順次洗浄後、減圧下で乾燥させ、薄黄色固体の4-((4-(アゼチジン-1-イル)-5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J 16) 48mgを得た。
MS m/z (M+H) : 463.3

[0641] [実施例 47]

実施例 44 および実施例 45 と同様の手法により、化合物(10-3) ~ (10-75)を得た。

[0642]

[表159]

化合物 番号	構造	物性データ
10-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.65 (1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.54-7.50 (2H, m), 7.21-7.11 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.04-6.87 (4H, m), 6.65 (1H, dt, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$), 6.60-6.52 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.47 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.09 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.81-1.73 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
10-4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (1H, s), 7.81 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.26-7.15 (2H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 7.00-6.80 (2H, m), 6.73-6.55 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67-3.54 (2H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.46-2.39 (4H, m), 2.27 (6H, s), 2.25 (6H, s), 1.91-1.70 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).
10-5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.11 (1H, s), 7.61 (1H, dt, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$), 7.27-7.18 (2H, m), 7.13-7.04 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 6.65-6.54 (1H, m), 6.47-6.35 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00-3.90 (4H, m), 3.85-3.75 (4H, m), 3.43-3.23 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.71 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97 (1H, s), 7.78 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.28 (1H, s), 7.25-7.15 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.6, 2.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73-6.57 (2H, m), 6.49-6.35 (2H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.75-3.68 (4H, m), 3.64 (2H, q, $J=5.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.13-3.07 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.67 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.59-2.49 (4H, m), 2.46 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.82-1.73 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97 (1H, s), 7.87 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.20 (1H, dt, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, dt, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.62-6.51 (2H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.99 (2H, dd, $J=11.6, 3.6\text{Hz}$), 3.52-3.32 (6H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.80-1.66 (4H, m), 1.49-1.30 (5H, m).

[表160]

化合物 番号	構造	物性データ
10-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.65 (1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, dt, $J=8.6, 6.2\text{Hz}$), 7.18-7.08 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.70 (1H, dt, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$), 6.63-6.56 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 5.21 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.93-3.81 (2H, m), 3.60-3.43 (2H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.82 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 2.46-2.39 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.80-1.65 (2H, m), 1.38 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.75-7.66 (1H, m), 7.23-7.16 (4H, m), 7.00-6.86 (3H, m), 6.72-6.65 (1H, m), 6.58-6.48 (2H, m), 6.42 (1H, dt, $J=15.0, 1.7\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.90-3.77 (2H, m), 3.49-3.35 (2H, m), 3.23 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.11-3.07 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.75-1.67 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 7.67 (1H, dt, $J=11.7, 2.1\text{Hz}$), 7.25-7.13 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J=7.9, 2.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.66 (1H, dt, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$), 6.61-6.52 (1H, m), 6.46-6.37 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.74-3.61 (4H, m), 3.45-3.25 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83-1.62 (6H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.94 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$).
10-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.12 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.64 (1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.22-7.12 (3H, m), 7.06 (1H, dd, $J=7.6, 2.3\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73-6.56 (2H, m), 6.41 (1H, dt, $J=15.2, 1.7\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.46 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.14-3.04 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.26 (6H, s), 1.82-1.73 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0644]

[表161]

化合物 番号	構造	物性データ
10-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.12 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.68 (1H, dt, J=11.7, 2.3 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30-7.11 (4H, m), 7.04 (1H, dd, J=7.9, 2.3 Hz), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.66 (1H, dt, J=8.1, 2.3 Hz), 6.62-6.52 (1H, m), 6.47-6.35 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.46 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.10 (2H, dd, J=5.9, 1.3 Hz), 2.99-2.88 (4H, m), 2.48 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.26 (6H, s), 1.82-1.73 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s).
10-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.30 (1H, s), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.60-6.51 (1H, m), 6.47-6.31 (2H, m), 5.19 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.60-3.50 (2H, m), 3.45 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.11 (2H, dd, J=5.9, 1.3 Hz), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.27 (6H, s), 1.82-1.56 (5H, m), 1.36 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.99 (6H, d, J=7.0 Hz).
10-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.79 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.61-6.51 (1H, m), 6.49-6.36 (1H, m), 5.19 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.12-4.05 (2H, m), 3.63-3.37 (4H, m), 3.11 (2H, dd, J=5.9, 1.3 Hz), 2.99 (3H, s), 2.50-2.34 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.21-2.12 (2H, m), 1.82-1.64 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.0 Hz).
10-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.05 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.60-7.46 (3H, m), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.66-6.55 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.17 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.70 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.47-3.24 (5H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.99 (3H, s), 2.50-2.35 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.20-2.07 (1H, m), 1.84-1.69 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.93 (6H, d, J=7.0 Hz).
10-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.04 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 6.94 (1H, dt, J=15.0, 6.1 Hz), 6.66-6.57 (1H, m), 6.48-6.35 (1H, m), 5.17 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.72-3.61 (4H, m), 3.46-3.22 (2H, m), 3.10 (2H, dd, J=6.1, 1.3 Hz), 2.99 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.27 (6H, s), 1.82-1.60 (6H, m), 1.35 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.94 (6H, t, J=7.6 Hz).

[0645]

[表162]

化合物 番号	構造	物性データ
10-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.09 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.12-6.88 (4H, m), 6.70-6.59 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.02 (2H, s), 3.97-3.88 (4H, m), 3.83-3.74 (4H, m), 3.35 (2H, dd, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$), 3.19 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.72 (2H, m).
10-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.04-6.88 (3H, m), 6.69-6.57 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.36-6.23 (1H, m), 4.03 (2H, s), 3.99 (2H, dd, $J=11.2, 3.3\text{Hz}$), 3.54-3.28 (6H, m), 3.20 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.10-1.90 (1H, m), 1.84-1.60 (4H, m), 1.47-1.26 (2H, m).
10-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.08 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.56-7.41 (4H, m), 7.11 (1H, s), 6.98-6.87 (5H, m), 6.73-6.59 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.03 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.47 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.52 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.84-1.75 (2H, m).
10-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.39 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.10 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.91 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.49-7.38 (2H, m), 7.03 (1H, s), 6.97-6.89 (3H, m), 6.73 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.68-6.58 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.03 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.52 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.51 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.87-1.67 (2H, m).
10-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.04-6.90 (4H, m), 6.65-6.54 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.46-6.36 (1H, m), 4.57 (2H, m), 4.03 (2H, s), 3.66 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.45 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.16-1.98 (2H, m), 1.80-1.67 (2H, m).
10-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.52-7.46 (2H, m), 7.05-6.86 (4H, m), 6.70-6.59 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.03 (2H, s), 3.69-3.61 (4H, m), 3.36 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.19 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.43 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.83-1.61 (6H, m), 0.91 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0646]

[表163]

化合物 番号	構造	物性データ
10-23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.71-7.63 (2H, m), 7.51-7.47 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.66-6.54 (1H, m), 6.47-6.35 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55-3.42 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 2.49 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.26 (6H, s), 1.85-1.71 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.63-6.54 (1H, m), 6.51-6.37 (2H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.44 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.13-1.97 (1H, m), 1.80-1.67 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.99 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$).
10-25		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.65-6.54 (1H, m), 6.48-6.36 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.43 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.92-2.81 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.69 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.91-0.85 (2H, m), 0.79-0.70 (2H, m).
10-26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s), 7.60-7.52 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.04-6.88 (3H, m), 6.59 (1H, brs), 6.46-6.34 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.99 (3H, s), 3.60 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.12-3.08 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.98-1.88 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
10-27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.94 (1H, s), 7.60-7.53 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.04-6.88 (3H, m), 6.69 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.34-6.24 (1H, m), 4.04 (2H, s), 3.59 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.12-3.04 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.98-1.88 (2H, m), 1.82-1.73 (2H, m).

[0647]

[表164]

化合物 番号	構造	物性データ
10-28		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, s), 7.51-7.46 (2H, m), 7.08-6.88 (4H, m), 6.55 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.98-3.90 (4H, m), 3.44-3.24 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.52-2.40 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.82-1.70 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).
10-29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.81-6.70 (1H, m), 6.64-6.52 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=15.2, 1.7\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.59 (2H, dt, $J=47.3, 5.6\text{Hz}$), 3.72 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.46 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.7\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.50-2.38 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.22-2.02 (2H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37 (1H, s), 8.21 (1H, dt, $J=11.2, 4.1\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.34 (1H, brs), 6.98-6.86 (2H, m), 6.53 (2H, brs), 6.42 (1H, dt, $J=15.2, 1.7\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, q, $J=6.2\text{Hz}$), 3.54-3.39 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.53-2.39 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.97-1.89 (2H, m), 1.83-1.71 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-31		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.37 (1H, s), 8.24-8.18 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.99-6.86 (2H, m), 6.65 (1H, brs), 6.47 (2H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 3.62-3.40 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.11-3.08 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.96-1.88 (2H, m), 1.82-1.74 (2H, m).
10-32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.29-8.15 (4H, m), 7.58 (1H, dt, $J=11.0, 2.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.22 (2H, m), 6.97-6.79 (3H, m), 6.57 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.90 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.60-3.43 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=6.3, 2.1\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.46 (2H, dt, $J=6.4, 2.4\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.06-1.62 (4H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0648]

[表165]

化合物 番号	構造	物性データ
10-33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 6.99–6.88 (2H, m), 6.58 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.26–4.12 (2H, m), 3.49 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.43–2.41 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.72 (2H, brs), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
10-34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.34 (1H, s), 8.25–8.19 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.99–6.87 (2H, m), 6.66 (1H, brs), 6.54 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.50 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.68 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.46 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.17–1.99 (2H, m), 1.75–1.68 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-35		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.27 (1H, s), 8.20 (1H, dt, $J=8.8, 3.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 7.32 (1H, brs), 7.22 (1H, brs), 6.98–6.88 (2H, m), 6.57 (1H, brs), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.90 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.24–4.16 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.11 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.41 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 2.02–1.96 (1H, m), 1.73–1.69 (3H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
10-36		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, dt, $J=8.8, 3.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, s), 7.30 (1H, brs), 7.06 (1H, brs), 6.99–6.88 (2H, m), 6.63 (1H, brs), 6.47 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.25–4.14 (2H, m), 4.03 (2H, s), 3.50 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.78–1.70 (2H, m).
10-37		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23 (1H, dt, $J=8.8, 3.5\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 6.95–6.87 (3H, m), 6.77 (1H, dd, $J=8.8, 3.5\text{Hz}$), 6.59 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 3.49 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 2.47 (2H, s), 2.27 (6H, s), 2.00–1.61 (4H, m), 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

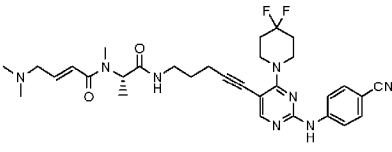
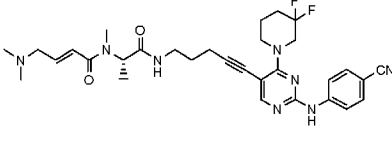
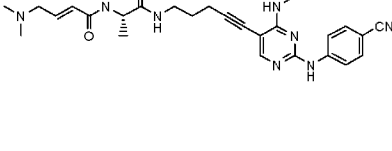
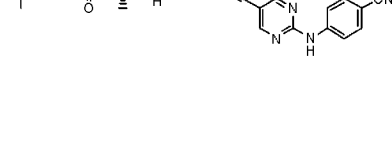
[0649]

[表166]

化合物 番号	構造	物性データ
10-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.04 (1H, s), 7.54–7.46 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.04–6.87 (3H, m), 6.57 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 3.88–3.82 (4H, m), 3.40–3.26 (2H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, J=6.9Hz), 2.26 (6H, s), 1.82–1.58 (8H, m), 1.35 (3H, d, J=7.8Hz).
10-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.40 (1H, d, J=2.6Hz), 8.19 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.47–7.40 (2H, m), 7.23 (1H, s), 6.98–6.88 (3H, m), 6.72 (1H, d, J=8.6Hz), 6.60 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 4.89 (1H, t, J=7.6Hz), 3.96 (3H, s), 3.57–3.45 (2H, m), 3.09 (2H, d, J=5.9Hz), 2.95 (3H, s), 2.48–2.43 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.04–1.86 (1H, m), 1.78–1.60 (3H, m), 0.87 (3H, t, J=7.6Hz).
10-40		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.41 (1H, d, J=2.6Hz), 8.15 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J=8.6, 2.6Hz), 7.47–7.40 (2H, m), 6.98–6.88 (4H, m), 6.73 (1H, d, J=8.6Hz), 6.58 (1H, brs), 6.41 (1H, d, J=15.2Hz), 5.17 (1H, q, J=7.3Hz), 3.96 (3H, s), 3.50 (2H, q, J=6.2Hz), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 2.95 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=5.9Hz), 2.26 (6H, s), 1.76 (2H, q, J=6.2Hz), 1.32 (3H, d, J=7.3Hz).
10-41		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.12 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, brs), 6.94 (1H, dt, J=15.0, 6.0Hz), 6.54 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.0Hz), 5.15 (1H, q, J=6.6Hz), 4.99–4.82 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=13.2Hz), 3.90 (2H, t, J=7.2Hz), 3.11–3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=7.2Hz), 2.27 (6H, s), 2.03–1.92 (4H, m), 1.82–1.64 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.5Hz).
10-42		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.11 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=9.0Hz), 6.93 (1H, dt, J=15.0, 6.0Hz), 6.55 (1H, brs), 6.42 (2H, d, J=15.0Hz), 5.16 (1H, q, J=6.6Hz), 4.21 (2H, t, J=13.2Hz), 4.10 (2H, t, J=7.2Hz), 3.11–3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.52–2.39 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.81–1.71 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=7.2Hz).

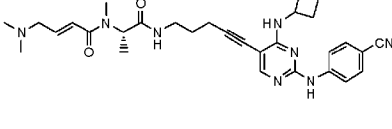
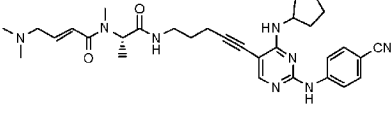
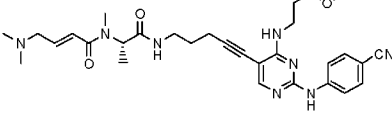
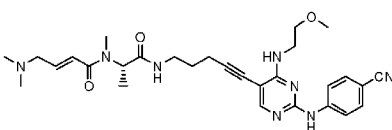
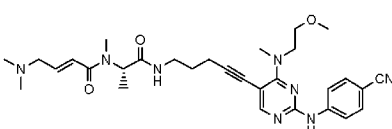
[0650]

[表167]

化合物 番号	構造	物性データ
10-43		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8.16 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, brs), 6.94 (1H, dt, J=15.0, 6.0Hz), 6.55 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.0Hz), 5.16 (1H, q, J=6.6Hz), 4.04 (4H, t, J=6.0Hz), 3.11-3.07 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=7.2Hz), 2.27 (6H, s), 2.15-2.02 (4H, m), 1.82-1.64 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.5Hz).
10-44		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8.16 (1H, s), 7.69 (2H, d, J=9.0Hz), 7.58 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, brs), 6.94 (1H, dt, J=15.0, 6.0Hz), 6.52 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.0Hz), 5.17 (1H, q, J=7.2Hz), 4.00 (2H, t, J=11.4Hz), 3.91 (2H, t, J=5.4Hz), 3.11-3.07 (4H, m), 2.98 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.27 (6H, s), 2.17-2.04 (2H, m), 1.94-1.86 (2H, m), 1.83-1.68 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz).
10-45		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.97 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=8.9Hz), 7.57 (2H, d, J=8.9Hz), 7.54-7.48 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.67-6.37 (3H, m), 5.20 (1H, q, J=7.3Hz), 3.53-3.40 (2H, m), 3.16-3.06 (5H, m), 3.01 (3H, s), 2.49-2.39 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.83-1.67 (2H, m), 1.38 (3H, d, J=6.9Hz).
10-46		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.6Hz), 7.65-7.55 (1H, m), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.68-6.55 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 6.38-6.29 (1H, m), 5.19 (1H, q, J=7.0Hz), 3.64-3.52 (2H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.15-3.05 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.4Hz), 2.27 (6H, s), 1.83-1.67 (2H, m), 1.37 (3H, d, J=7.3Hz), 1.31 (3H, t, J=7.3Hz).

[0651]

[表168]

化合物 番号	構造	物性データ
10-47		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.99 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=8.9Hz), 7.58 (2H, d, J=8.9Hz), 7.52-7.45 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.64-6.52 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 6.36-6.23 (1H, m), 5.20 (1H, q, J=7.0Hz), 4.68-4.51 (1H, m), 3.52-3.40 (2H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.51-2.35 (4H, m), 2.27 (6H, s), 2.21-2.06 (2H, m), 1.88-1.69 (4H, m), 1.38 (3H, d, J=7.3Hz).
10-48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44-7.35 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.62-6.50 (1H, m), 6.47-6.38 (1H, m), 5.96-5.82 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 4.48-4.33 (1H, m), 3.50-3.34 (2H, m), 3.13-3.07 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.8Hz), 2.27 (6H, s), 2.17-2.03 (2H, m), 1.86-1.55 (8H, m), 1.36 (3H, d, J=6.9Hz).
10-49		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (1H, s), 7.83-7.72 (1H, m), 7.78 (2H, d, J=8.6Hz), 7.56 (2H, d, J=8.6Hz), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.72-6.52 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 5.20 (1H, q, J=7.0Hz), 3.68-3.57 (2H, m), 3.56-3.47 (2H, m), 3.47-3.38 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.15-3.05 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.6Hz), 2.27 (6H, s), 2.02-1.90 (2H, m), 1.84-1.68 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=6.9Hz).
10-50		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.00 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.9Hz), 7.57 (2H, d, J=8.9Hz), 7.45-7.37 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.67-6.53 (1H, m), 6.45-6.34 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 5.19 (1H, q, J=7.0Hz), 3.78-3.67 (2H, m), 3.67-3.58 (2H, m), 3.48-3.34 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.14-3.06 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.52-2.37 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.84-1.67 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.3Hz).
10-51		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.07 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46-7.36 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.66-6.52 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 5.17 (1H, q, J=7.0Hz), 4.00 (2H, t, J=5.9Hz), 3.64 (2H, t, J=5.9Hz), 3.45-3.20 (8H, m), 3.15-3.05 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=7.1Hz), 2.27 (6H, s), 1.84-1.66 (2H, m), 1.35 (3H, d, J=6.9Hz).

[0652]

[表169]

化合物 番号	構造	物性データ
10-52		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.14 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.62-6.54 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 6.28-6.19 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 3.53-3.37 (2H, m), 3.15-3.05 (5H, m), 3.00 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.67 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-53		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.12 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60-6.51 (1H, m), 6.47-6.36 (1H, m), 6.12-6.03 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 3.64-3.50 (2H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.68 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
10-54		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.34 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60-6.51 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 6.20-6.14 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 3.48-3.37 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.94-2.83 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.79-1.67 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.94-0.83 (2H, m), 0.81-0.71 (2H, m).
10-55		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.13 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.62-6.53 (1H, m), 6.47-6.31 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.06 (3H, s), 3.68-3.58 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.48-3.38 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.02-1.91 (2H, m), 1.82-1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

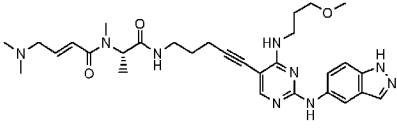
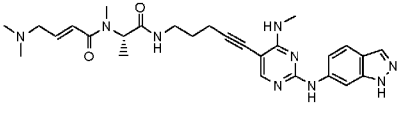
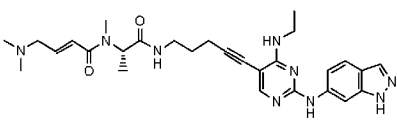
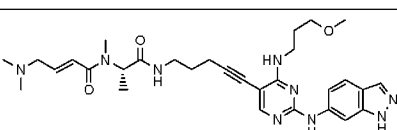
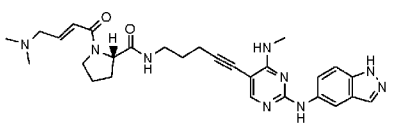
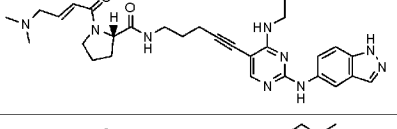
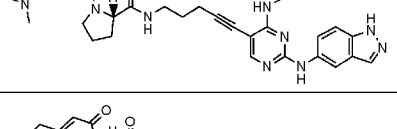
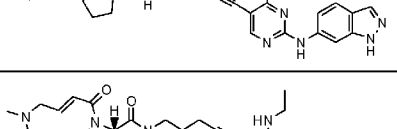
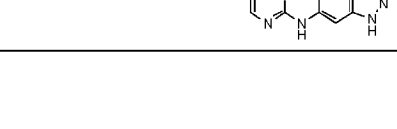
[0653]

[表170]

化合物 番号	構造	物性データ
10-56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.01-6.88 (2H, m), 6.61-6.52 (1H, m), 6.48-6.33 (2H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.53-3.40 (2H, m), 3.18 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.81-1.71 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28-7.22 (1H, m), 7.01-6.86 (2H, m), 6.61-6.50 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.33-6.23 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.74-3.61 (2H, m), 3.54-3.39 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.67 (2H, m), 1.43-1.31 (6H, m).
10-58		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.36 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31-7.24 (1H, m), 7.03-6.89 (2H, m), 6.59-6.48 (1H, m), 6.47-6.38 (1H, m), 6.29-6.22 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.02 (3H, s), 3.49-3.38 (2H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.04-2.93 (4H, m), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.69 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.95-0.83 (2H, m), 0.83-0.74 (2H, m).
10-59		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.31 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.00-6.87 (2H, m), 6.62-6.51 (1H, m), 6.48-6.36 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 3.78-3.68 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.49-3.38 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.06-1.94 (2H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
10-60		MS m/z ($M+H$) : 518.5
10-61		MS m/z ($M+H$) : 532.5

[0654]

[表171]

化合物 番号	構造	物性データ
10-62		MS m/z (M+H) : 576.5
10-63		MS m/z (M+H) : 518.5
10-64		MS m/z (M+H) : 532.5
10-65		MS m/z (M+H) : 576.5
10-66		MS m/z (M+H) : 530.5
10-67		MS m/z (M+H) : 544.5
10-68		MS m/z (M+H) : 588.5
10-69		MS m/z (M+H) : 530.5
10-70		MS m/z (M+H) : 544.5

[0655]

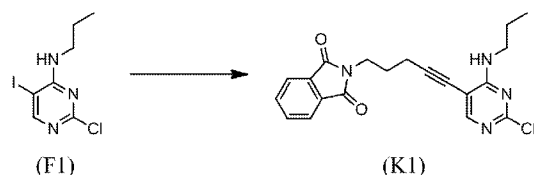
[表172]

化合物 番号	構造	物性データ
10-71		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1$) δ : 8.39 (1H, s), 7.97-7.86 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.78-3.63 (2H, m), 3.63-3.50 (2H, m), 3.50-3.22 (7H, m), 3.18-3.09 (2H, m), 2.58-2.42 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.20-1.64 (8H, m).
10-72		MS m/z ($M+H$): 544.5
10-73		—
10-74		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1$) δ : 8.39 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.59-4.51 (2H, m), 3.80-3.51 (2H, m), 3.50-3.26 (2H, m), 3.18-3.07 (2H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.30 (6H, s), 2.22-1.88 (4H, m), 1.87-1.60 (2H, m), 0.96-0.82 (2H, m), 0.78-0.68 (2H, m).
10-75		MS m/z ($M+H$): 556.5

[0656] [実施例48]

(1)

[化267]

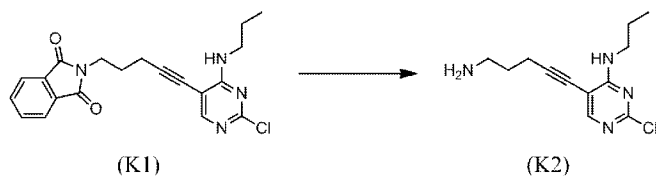


2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン (F1) 1.45g、N-(4-ペンチニル)フタルイミド2.08g、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド171mgおよびヨウ化銅(I)47mgのN,

N-ジメチルホルムアミド15mL溶液に、室温でトリエチルアミン3.4mLを加え、60℃で1時間15分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：70-40%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-（5-（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）イソインドリン-1, 3-ジオン（K1）2.00gを得た。

[0657] (2)

[化268]

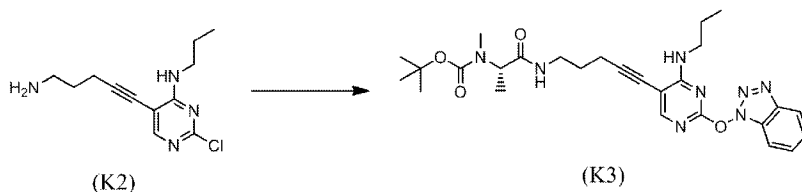


2-（5-（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）イソインドリン-1, 3-ジオン（K1）2.0gのエタノール15mLおよびテトラヒドロフラン15mL溶液に、室温でヒドラジン1水和物2.6mLを加え、同温度で3時間30分攪拌した。反応混合物を氷冷した後、1.0mol/L塩酸水溶液を加えて中和した。不溶物を濾去した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：95-93%酢酸エチル／メタノール）で精製し、オイル状の5-（5-アミノ-1-ペンチン-1-イル）-2-クロロ-N-プロピルピリミジン-4-アミン（K2）510mgを得た。

MS m/z (M+H) : 253.1

[0658] (3)

[化269]

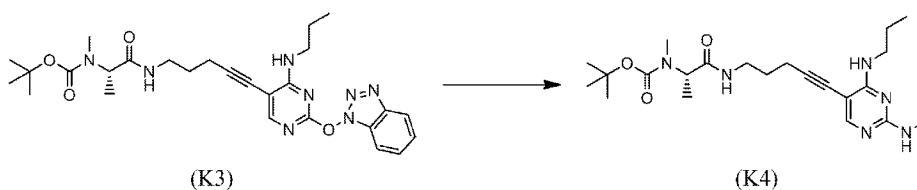


5-（5-アミノ-1-ペンチン-1-イル）-2-クロロ-N-プロピルピリミジン-4-アミン（K2）510mg、N-Boc-N-メチル-L-アラニン493mg、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩1.16gおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物930mgのN,N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン690 μ Lを加え、同温度で12時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：70-40%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-（（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル）オキシ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（K3）380mgを得た。

MS m/z (M+H) : 537.3

[0659] (4)

[化270]



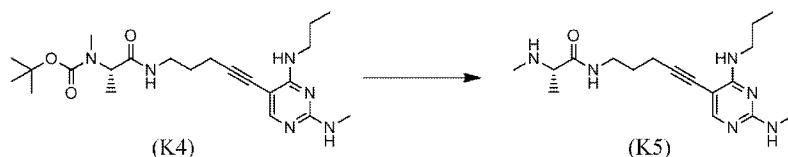
（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-（（1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル）オキシ）-4-（プロピルアミ

ノ) ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (K 3) 50mgに室温で2.0 mol/Lメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液1mLを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて50℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 40-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、オイル状の (S)-tert-ブチル メチル (1-((5-(2-(メチルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (K 4) 35mgを得た。

MS m/z (M+H) : 433.3

[0660] (5)

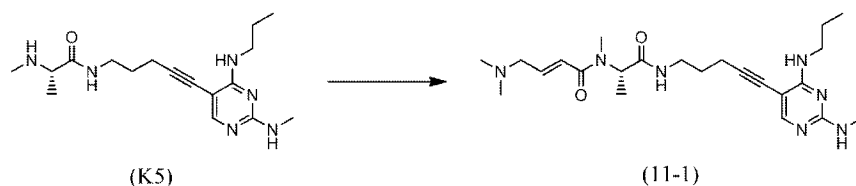
[化271]



(S)-tert-ブチル メチル (1-((5-(2-(メチルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバマート (K 4) 35mgの1,4-ジオキサン1mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-1,4-ジオキサン溶液1mLを加え、同温度で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物を減圧下で乾燥させ、(S)-2-(メチルアミノ)-N-(5-(2-(メチルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)プロパンアミド (K 5) 2塩酸塩を得た。

[0661] (6)

[化272]



4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩67mgおよびN-メチルモルホリン90 μ LのN, N-ジメチルホルムアミド1mL溶液に、氷冷下でクロロギ酸イソブチル43 μ Lを加え、さらに上記で得られた(S)-2-(メチルアミノ)-N-(5-(2-(メチルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)プロパンアミド(K5)2塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液を加え、同温度で30分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 99-96%酢酸エチル/メタノール)で精製し、オイル状の(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-(1-((5-(2-(メチルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-ブテンアミド(11-1)9mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.86(1H, s), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 6.1\text{Hz}$), 6.50(1H, brs), 6.41(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.90(1H, brs), 5.18(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.04(1H, brs), 3.47-3.37(4H, m), 3.10(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.98-2.94(6H, m), 2.42(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 1.78-1.59(4H, m), 1.35(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.96(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0662] [実施例49]

(1)

(S)-tert-ブチル (1-((5-(2-((1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)オキシ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート(K3)を用い、実施例48(4)と同様の手法により、中間体(K6)~(K13)、(K22)および(K23)を得た。

[0663] [表173]

化合物 番号	構造	物性データ
K6		MS m/z (M+H) : 475.4
K7		—
K8		—
K9		—
K10		—
K11		—
K12		—
K13		—
K22		MS m/z (M+H) : 579.4
K23		MS m/z (M+H) : 563.4

[0664] (2)

実施例48(5)と同様の手法により、中間体(K14)～(K21)、
(K24)および(K25)を得た。

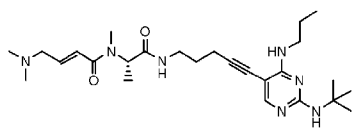
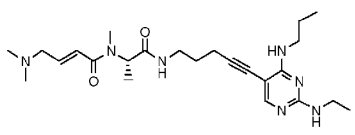
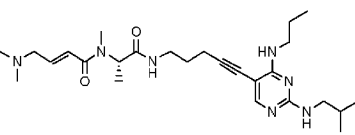
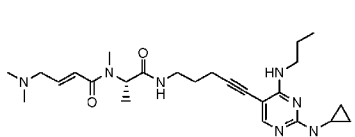
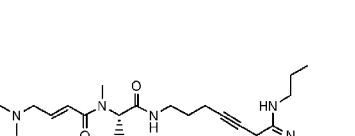
[0665] [表174]

化合物 番号	構造	物性データ
K14		—
K15		—
K16		—
K17		—
K18		—
K19		—
K20		—
K21		—
K24		—
K25		—

[0666] (3)

実施例48(6)と同様の手法により、化合物(11-2)～(11-11)を得た。

[0667] [表175]

化合物 番号	構造	物性データ
11-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.80 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J=15.2, 5.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.92 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.09 (1H, brs), 3.47-3.37 (4H, m), 3.00 (2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.77-1.59 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
11-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.85 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.52 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.89 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.02 (1H, brs), 3.48-3.36 (6H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.59 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
11-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.84 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.51 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.91 (1H, brs), 5.18 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.46-3.37 (4H, m), 3.20 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.91-1.59 (5H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.96 (9H, t, $J=6.6\text{Hz}$).
11-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.91 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.53 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.88 (1H, brs), 5.21-5.12 (2H, m), 3.45-3.37 (4H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.78-2.70 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.78-1.59 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.76 (2H, dt, $J=7.0, 4.0\text{Hz}$), 0.52 (2H, dt, $J=7.0, 4.0\text{Hz}$).
11-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.82 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.93 (1H, brs), 5.37 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.46-3.37 (4H, m), 3.24 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.76-1.59 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.96 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 0.94 (9H, s).

[0668]

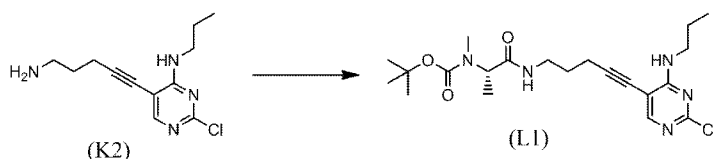
[表176]

化合物 番号	構造	物性データ
11-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 6.99–6.88 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.54 (1H, brs), 6.41 (1H, dd, $J=15.2, 5.3\text{Hz}$), 6.33 (1H, brs), 5.22–5.13 (1H, m), 3.52–3.43 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.77–1.65 (7H, m), 1.35 (9H, s), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
11-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.48 (1H, s), 8.14–8.08 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.81 (1H, brs), 6.97–6.82 (2H, m), 6.71 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.80 (4H, brs), 3.43–3.26 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.48–2.37 (2H, m), 2.30 (6H, s), 1.93 (4H, brs), 1.79–1.70 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
11-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.39 (1H, s), 8.11–8.00 (2H, m), 7.91–7.78 (1H, m), 6.97–6.82 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.28–5.11 (1H, m), 4.06–3.87 (4H, m), 3.87–3.70 (4H, m), 3.47–3.20 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.54–2.36 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.83–1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).
11-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.39 (1H, s), 7.99–7.94 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.1, 6.0\text{Hz}$), 6.77–6.68 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.28 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.21 (1H, q, $J=6.5\text{Hz}$), 3.59–3.41 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.79–1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).
11-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.09–7.89 (2H, m), 7.60–7.35 (1H, m), 7.25 (2H, s), 7.03–6.88 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 6.62 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.27 (1H, brs), 5.22–5.19 (1H, m), 3.62–3.37 (4H, m), 3.18–3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, brs), 2.27 (6H, s), 2.14–1.62 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

[0669] [実施例 5 O]

(1)

[化273]

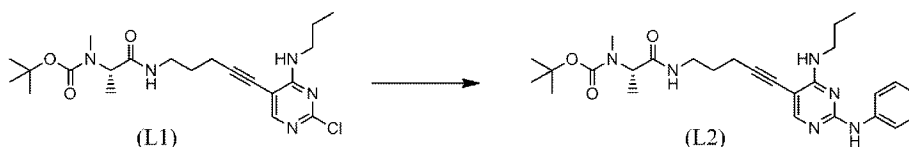


5 - (5 - アミノ - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 2 - クロロ - N - プロピルピリミジン - 4 - アミン (K 2) 505mg および N - B o c - N - メチル - L - アラニン 270mg の N , N - ジメチルホルムアミド 5mL 溶液に、室温で 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 635mg および N , N - ジイソプロピルエチルアミン 378 μ L を加え、同温度で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 50% ヘキサン / 50% 酢酸エチル) で精製し、(S) - t e r t - ブチル (1 - ((5 - (2 - クロロ - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (L 1) 660mg を得た。

MS m/z (M + H) : 438.3

[0670] (2)

[化274]

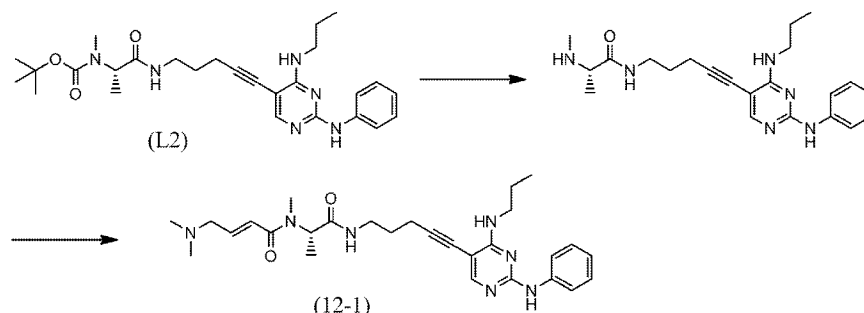


(S) - t e r t - ブチル (1 - ((5 - (2 - クロロ - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (L 1) 57mg および (1 S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸 150mg の N - メチルピロリドン 1mL 溶液に、室温でアニリン 60 μ L を加え、60℃で2時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸

エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：50-25%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状の（S）-tert-ブチル メチル（1-オキソ-1-（（5-（2-（フェニルアミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）プロパン-2-イル）カルバマート（L2）52mgを得た。

[0671] (3)

[化275]

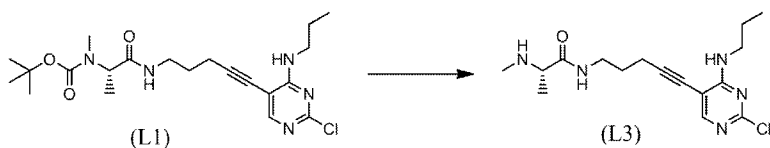


（S）-tert-ブチル メチル（1-オキソ-1-（（5-（2-（フェニルアミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）プロパン-2-イル）カルバマート（L2）を用い、実施例35（6）～（7）と同様の手法により、（S，E）-4-（ジメチルアミノ）-N-メチル-N-（1-オキソ-1-（（5-（2-（フェニルアミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）プロパン-2-イル）-2-ブテンアミド（12-1）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95(1H, s), 7.64(2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.34-7.27(2H, m), 7.01-6.80(2H, m), 6.63(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.18(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.19(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.53-3.40(4H, m), 3.11-3.07(2H, m), 2.99(3H, s), 2.72(1H, br s), 2.44(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26(6H, s), 1.79-1.65(4H, m), 1.36(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.99(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0672] (4)

[化276]

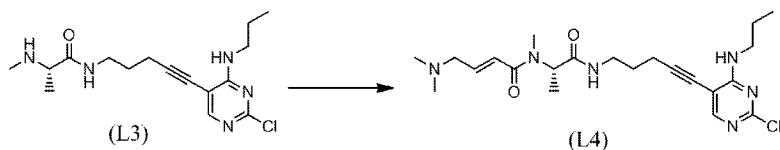


(S) -tert-ブチル (1-((5-(2-クロロ-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (L1) 910mgの1, 4-ジオキサン10mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-ジオキサン溶液7mLを加え、同温度で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、(S)-N-(5-(2-クロロ-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (L3) 塩酸塩を得た。

MS m/z (M+H) : 338.2

[0673] (5)

[化277]



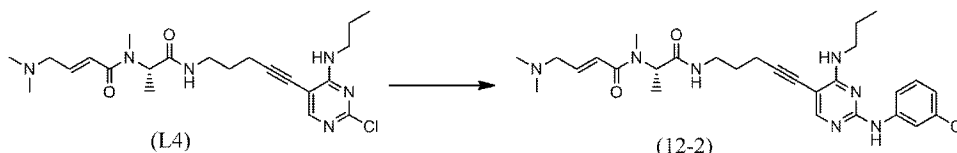
4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩1.0gのN, N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、氷冷下でN-メチルモルホリン2.3mLおよびクロロギ酸イソブチル0.8mLを加え、さらに上記で得られた(S)-N-(5-(2-クロロ-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (L3) 塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド溶液を加え、同温度で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 100-90%酢酸エチル/メタノール)で精製し、(S, E)-N-(1-((5-(2-クロロ-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジ

メチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (L 4) 610mgを得た。

MS m/z (M+H) : 449.4

[0674] (6)

[化278]



(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - クロロ - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (L 4) 20mgおよび3 - クロロアニリン28mgのテトラヒドロフラン3mL溶液に、室温で(1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸52mgを加え、70℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、塩基性になるまでジエチルアミンを加えた。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - (3 - クロロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (12-2) 4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03(1H, s), 7.95(1H, s), 7.24-7.21(1H, m), 7.02-6.97(3H, m), 6.52-6.44(2H, m), 6.28(1H, brs), 5.21-5.18(1H, m), 3.50-3.47(4H, m), 3.13(3H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 2.46-2.42(2H, m), 2.27(6H, s), 1.74-1.66(4H, m), 1.39-1.35(3H, m), 1.01(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

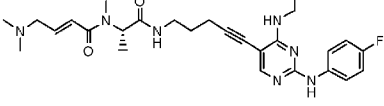
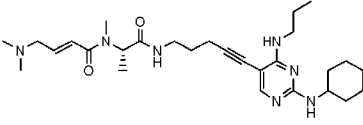
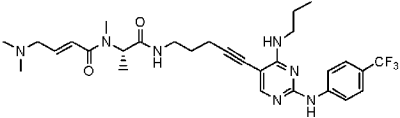
[0675] [実施例51]

(1)

(S) - tert - ブチル (1 - ((5 - (2 - クロロ - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (L 1) を用い、

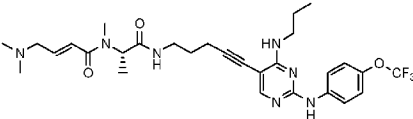
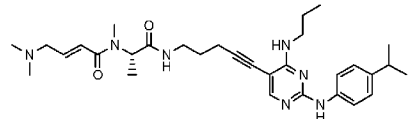
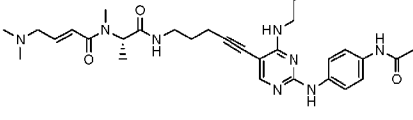
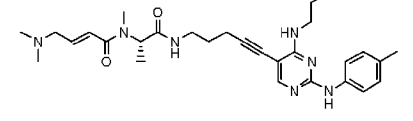
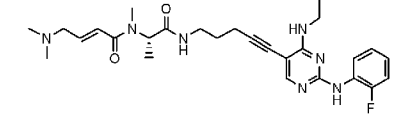
実施例 50 と同様の手法により、化合物 (12-3) ~ (12-12) を得た。

[0676] [表177]

化合物 番号	構造	物性データ
12-3		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.95 (1H, brs), 7.59-7.54 (2H, m), 7.12 (1H, brs), 7.06-6.95 (2H, m), 6.58-6.40 (2H, m), 6.17 (1H, brs), 5.92 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 5.20-5.17 (1H, m), 3.55-3.33 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.77-1.63 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).
12-4		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.84 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.51 (1H, brs), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 5.91 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.93 (1H, brs), 3.82-3.72 (1H, m), 3.44-3.38 (4H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.76-1.59 (8H, m), 1.46-1.14 (9H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$).
12-5		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.32 (1H, brs), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{ Hz}$), 6.58 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 6.31 (1H, brs), 5.19 (1H, q, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.53-3.44 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.87-1.64 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$).

[0677]

[表178]

化合物 番号	構造	物性データ
12-6		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 7.95 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.16-7.13 (3H, m), 7.02-6.76 (1H, m), 6.57 (1H, brs), 6.42 (1H, dd, $J=15.2, 1.3\text{Hz}$), 6.23 (1H, brs), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.48-3.43 (4H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.79-1.64 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
12-7		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 7.94 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.23-7.18 (3H, m), 6.95-6.92 (2H, m), 6.50-6.43 (1H, m), 6.11 (1H, s), 5.19-5.17 (1H, m), 3.49-3.45 (4H, m), 3.13-3.10 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.88-2.86 (1H, m), 2.46-2.44 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.86-1.66 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.25 (6H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
12-8		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 7.94 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.46-7.42 (2H, m), 7.15-6.94 (4H, m), 6.51-6.43 (2H, m), 6.14 (1H, brs), 5.19 (1H, brs), 3.49-3.46 (4H, m), 3.13-3.10 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.45-2.42 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.17 (3H, s), 1.67-1.63 (4H, m), 1.38-1.35 (3H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
12-9		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 7.93 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.22 (1H, brs), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.95-6.91 (2H, m), 6.51 (1H, brs), 6.43 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.14 (1H, brs), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.50-3.44 (4H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.31 (3H, s), 2.28 (6H, s), 1.77-1.67 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
12-10		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 8.55-8.52 (1H, m), 7.98 (1H, s), 7.11-7.06 (3H, m), 6.94-6.91 (2H, m), 6.49-6.44 (2H, m), 6.22 (1H, brs), 5.19-5.17 (1H, m), 3.59-3.37 (4H, m), 3.15-3.12 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.46-2.42 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.72-1.63 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0678]

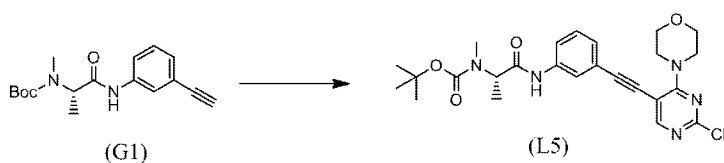
[表179]

化合物 番号	構造	物性データ
12-11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.22 (3H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.30 (1H, brs), 6.11 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 4.04 (2H, s), 3.50-3.40 (4H, m), 3.20 (2H, s), 3.09 (3H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.81-1.63 (4H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
12-12		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.96 (1H, s), 7.66 (3H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.00-6.91 (2H, m), 6.59 (1H, brs), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.10 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.51 (2H, s), 4.03 (2H, s), 3.50-3.41 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.68 (4H, m), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0679] [実施例 5 2]

(1)

[化279]

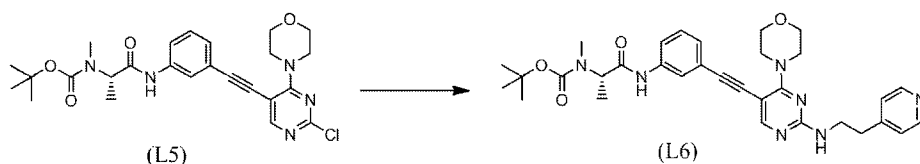


4-(2-クロロ-5-ヨードピリミジン-4-イル) モルホリン (H 11) 300mg、(S)-tert-ブチル (1-((3-エチニルフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (G 1) 558mg、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド 32mg およびヨウ化銅 (I) 9mg の N, N-ジメチルホルムアミド 5mL 溶液に、室温でトリエチルアミン 640 μL を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 85-70% ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(S)-tert-ブチル (1-((3-((2-クロロ-4-モルホリノピリミジン-5-イル) エ

チニル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (L 5) 437mgを得た。

[0680] (2)

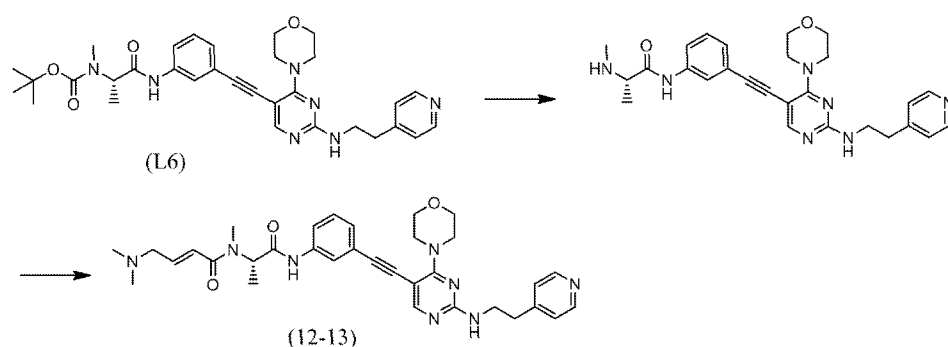
[化280]



(S) - t e r t - ブチル (1 - ((3 - ((2 - クロロ - 4 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (L 5) 437mg、4 - (2 - アミノエチル) ピリジン214mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (O)80mg、4, 5' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9' - ジメチルキサンテン101mgおよび炭酸セシウム856mgに、室温で1, 4 - ジオキサン10mLを加え、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 95%酢酸エチル/5%メタノール) で精製し、(S) - t e r t - ブチル メチル (1 - ((3 - ((4 - モルホリノー2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (L 6) 104mgを得た。

[0681] (3)

[化281]

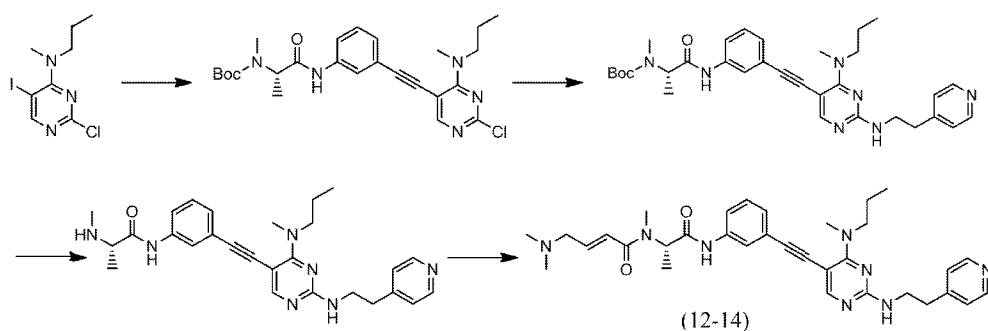


(S) -tert-ブチル メチル (1 - ((3 - ((4 - モルホリノー
2 - ((2 - (ピリジン-4-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-イル)
エチニル) フェニル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) カル
バマート (L 6) を用い、実施例 35 (6) ~ (7) と同様の手法により、
(S, E) -4 - (ジメチルアミノ) -N-メチル-N- (1 - ((3 - ((4 -
モルホリノー 2 - ((2 - (ピリジン-4-イル) エチル) アミノ)
ピリミジン-5-イル) エチニル) フェニル) アミノ) -1-オキソプロパ
ン-2-イル) -2-ブテンアミド (12-13) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.40(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 7.71(1H, s), 7.45(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.30-7.24(3H, m), 7.11(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.87-6.70(1H, m), 6.63(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.16(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 3.94(4H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 3.76(4H, t, $J=4.3\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.15(5H, m), 2.93(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 1.46(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$).

[0682] (4)

[化282]



2-クロロ-5-ヨード-4-(N-メチル-N-プロピルアミノ)ピリ
ミジン (H 12) を用い、実施例 52 (1) ~ (3) と同様の手法により、
(S, E) -4 - (ジメチルアミノ) -N-メチル-N- (1 - ((3 - ((4 -
(メチル (プロピル) アミノ) -2 - ((2 - (ピリジン-4-イル)
) エチル) アミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) フェニル) アミノ)
-1-オキソプロパン-2-イル) -2-ブテンアミド (12-14) を得た。
。

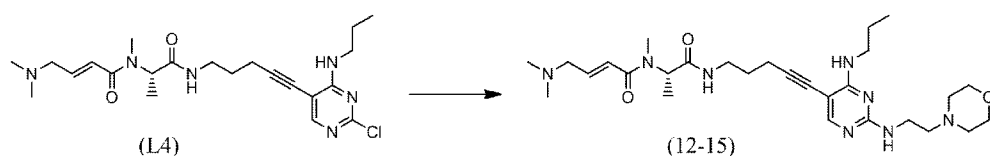
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 8.40(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.93(1H, s), 7.69(1H, s), 7.46(1H, d, $J=7$

. 9Hz), 7.32-7.25(3H, m), 7.14(1H, d, J=7.9Hz), 6.87-6.72(1H, m), 6.64(1H, d, J=15.2Hz), 5.16(1H, q, J=7.3Hz), 3.81(2H, t, J=7.6Hz), 3.63(2H, t, J=7.3Hz), 3.30(3H, s), 3.19-3.15(5H, m), 2.95(2H, t, J=6.9Hz), 2.28(6H, s), 1.79-1.67(2H, m), 1.47(3H, d, J=7.3Hz), 0.91(3H, t, J=7.6Hz).

[0683] [実施例 5 3]

(1)

[化283]



(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - クロロ - 4 - (プロピルアミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (L4) 30mg、4 - (2 - アミノエチル) モルホリン 18 μ L、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(0) 6.1mg、4, 5' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9' - ジメチルキサンテン 7.7mg および炭酸セシウム 65mg に室温で 1, 4 - ジオキサン 2mL を加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて 150°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 95% 酢酸エチル / 5% メタノール) で精製し、オイル状の (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - N - (1 - ((5 - (2 - ((2 - モルホリノエチル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ)ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - ブテンアミド (12-15) 2.9mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.92(1H, s), 6.98(1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.43(2H, d, J=15.2Hz), 6.15(1H, brs), 5.75(1H, brs), 5.17(1H, q, J=7.0Hz), 3.70(4H, t, J=4.6Hz), 3.47-3.36(4H, m), 3.14(6H, s), 3.00-2.95(5H, m), 2.73(2H, t, J=5.9Hz), 2.52-2.43(

8H, m), 1.76-1.60(4H, m), 1.33(3H, d, J=7.0Hz), 0.96(3H, t, J=7.6Hz).

[0684] (2)

実施例53(1)と同様の手法により、化合物(12-16)~(12-19)を得た。

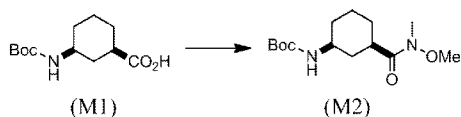
[0685] [表180]

化合物番号	構造	物性データ
12-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta : 7.71(1\text{H}, \text{s}), 6.95(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.72(1\text{H}, \text{dt}, J=15.0, 8.6\text{Hz}), 3.92(2\text{H}, \text{d}, J=5.9\text{Hz}), 3.75-3.37(10\text{H}, \text{m}), 3.25-2.93(10\text{H}, \text{m}), 2.80(1\text{H}, \text{t}, J=7.9\text{Hz}), 2.50(2\text{H}, \text{t}, J=6.3\text{Hz}), 2.38-2.32(1\text{H}, \text{m}), 1.90-1.64(5\text{H}, \text{m}), 1.41(3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 0.96(3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}).$
12-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.91(1\text{H}, \text{s}), 6.98(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.51(1\text{H}, \text{brs}), 6.42(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 5.74(1\text{H}, \text{brs}), 5.18(1\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 3.64(3\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 3.47-3.35(6\text{H}, \text{m}), 3.14(6\text{H}, \text{s}), 3.07-2.92(5\text{H}, \text{m}), 2.66(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.42(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 1.50-1.26(12\text{H}, \text{m}), 0.96(3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}).$
12-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 7.92(1\text{H}, \text{s}), 6.99(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.51-6.41(2\text{H}, \text{m}), 5.75(1\text{H}, \text{brs}), 5.18(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 3.47-3.36(6\text{H}, \text{m}), 3.14(6\text{H}, \text{s}), 2.98(3\text{H}, \text{s}), 2.70(2\text{H}, \text{t}, J=5.9\text{Hz}), 2.43(2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.36(2\text{H}, \text{t}, J=6.9\text{Hz}), 2.24(6\text{H}, \text{s}), 1.76-1.64(6\text{H}, \text{m}), 1.34(3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 0.96(3\text{H}, \text{t}, J=7.6\text{Hz}).$
12-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.32(1\text{H}, \text{s}), 7.99(1\text{H}, \text{s}), 7.89(1\text{H}, \text{s}), 7.58(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.00-6.80(3\text{H}, \text{m}), 6.57-6.47(1\text{H}, \text{m}), 6.42(1\text{H}, \text{dd}, J=15.2, 1.7\text{Hz}), 6.28-6.19(1\text{H}, \text{m}), 5.17(1\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.41(2\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 3.65-3.55(2\text{H}, \text{m}), 3.50-3.40(2\text{H}, \text{m}), 3.15-2.95(5\text{H}, \text{m}), 2.49-2.41(2\text{H}, \text{m}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 1.85-1.65(4\text{H}, \text{m}), 1.52(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.36(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.02(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}).$

[0686] [実施例54]

(1)

[化284]

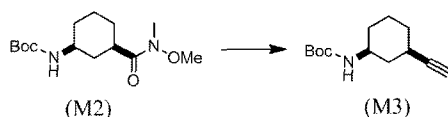


Chemistry A European Journal, 2005, 11, p6543-6551に記載の方法に従って合成したラセミ体の (1 R*, 3 S*) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキサンカルボン酸 (M 1) 3.00gの塩化メチレン30mL溶液に、氷冷下でカルボニルジイミダゾール2.60gを加え、同温度で10分間攪拌した。反応混合物に氷冷下でN, N - ジイソプロピルエチルアミン2.72mLおよびメトキシアミン塩酸塩1.56gを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液および塩化メチレンを加えた。有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、オイル状の t e r t - ブチル ((1 S*, 3 R*) - 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) シクロヘキシル) カルバマート (M 2) 3.60gを得た。

MS m/z (M+H) : 287.0

[0687] (2)

[化285]



t e r t - ブチル ((1 S*, 3 R*) - 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) シクロヘキシル) カルバマート (M 2) 200mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム80mgを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。

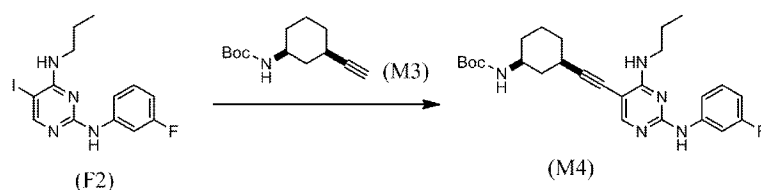
上記で得られた残留物および (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) ホスホン酸ジメチル126 μ Lのメタノール6.5mL溶液に、氷冷下で炭酸カリウム193mgを加え、同温度で35分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出し

た。有機層と抽出液を併せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：96-80%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の *tert*-ブチル（（1*S**, 3*R**）-3-エチニルシクロヘキシル）カルバマート（M3）119mgを得た。

MS m/z (M+H) : 224.2

[0688] (3)

[化286]

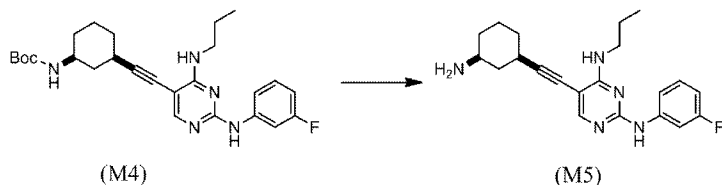


N²-(3-フルオロフェニル)-5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン（F2）100mg、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド19mgおよびヨウ化銅（I）10mgのN,N-ジメチルホルムアミド2.7mL溶液に、室温でトリエチルアミン188 μ Lおよび *tert*-ブチル（（1*S**, 3*R**）-3-エチニルシクロヘキシル）カルバマート（M3）90mgを加え、同温度で1時間45分攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウムおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：94-60%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、黄色固体の *tert*-ブチル（（1*S**, 3*R**）-3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（M4）130mgを得た。

MS m/z (M+H) : 468.4

[0689] (4)

[化287]

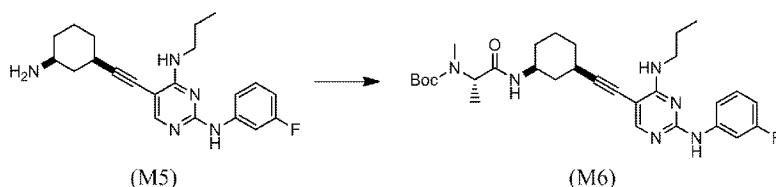


tert-ブチル ((1S*, 3R*)-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)カルバマート (M4) 130mgの1, 4-ジオキサン3mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン溶液3mLを加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に室温で1, 4-ジオキサン2mLおよび4.0mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン溶液2mLを加え、同温度で3時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、5-(((1R*, 3S*)-3-アミノシクロヘキシル)エチニル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (M5) 2塩酸塩を得た。

MS m/z (M+H) : 368.3

[0690] (5)

[化288]



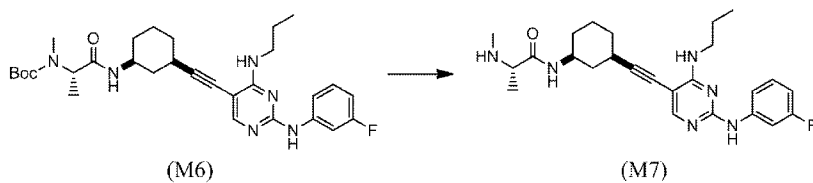
上記で得られた5-(((1R*, 3S*)-3-アミノシクロヘキシル)エチニル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (M5) 2塩酸塩、N-Boc-N-メチル-L-アラニン114mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩107mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物76mgのN, N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン286μLを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エ

チルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-20%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル - ((S) - 1 - ((1S*, 3R*) - (3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (M6) 113mgを得た。

MS m/z (M+H) : 553.5

[0691] (6)

[化289]

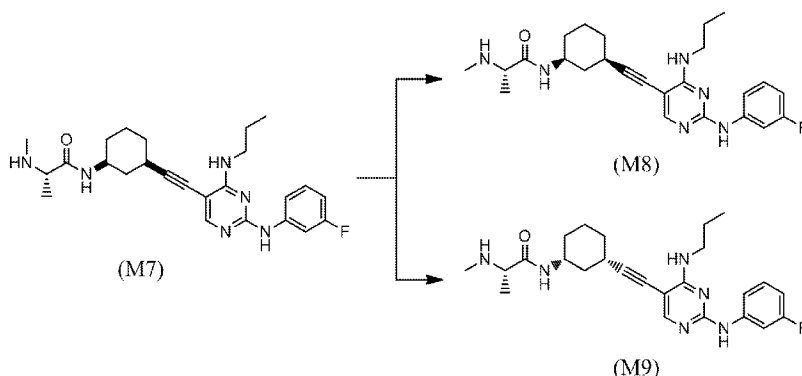


tert-ブチル - ((S) - 1 - ((1S*, 3R*) - (3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバマート (M6) 113mgの1, 4 - ジオキサン2mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸 - 1, 4 - ジオキサン溶液2mLを加え、同温度で2時間45分攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルを加えた。固形物を濾取した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、(S) - N - ((1S*, 3R*) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (M7) 27mgを得た。

MS m/z (M+H) : 453.4

[0692] (7)

[化290]

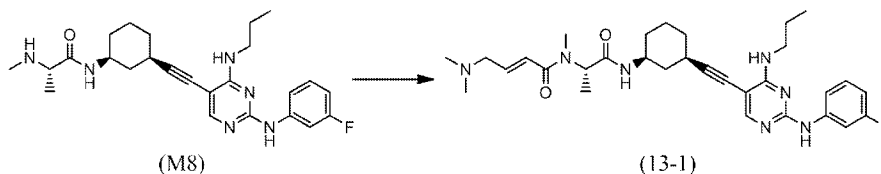


超臨界流体クロマトグラフィー分取精製装置（カラム：CHIRALPAK IA）を用いて、（S）-N-（（1S*, 3R*）-3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド（M7）27mgの立体異性体を分離し、（S）-N-（（1S, 3R）-3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド（M8）13.2mgおよび（S）-N-（（1R, 3S）-3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド（M9）11.6mgを得た。

MS m/z (M+H) : 453.4

[0693] (8)

[化291]



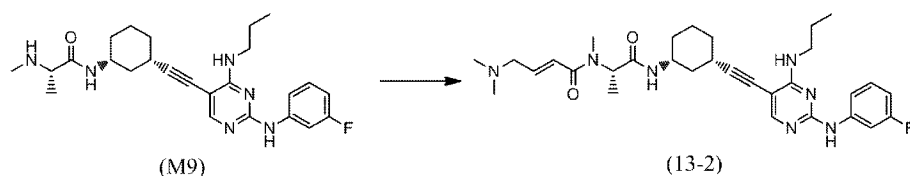
実施例35(7)と同様の手法により、（S）-N-（（1S, 3R）-3-（（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）-2-（メチルアミ

ノ) プロパンアミド (M8) から (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1S, 3R) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (13-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.96(1H, s), 7.79(1H, dt, $J=11.8, 2.0\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=7.9, 6.6\text{Hz}$), 7.11-7.03(2H, m), 6.93(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68(1H, dt, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.28(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 5.51-5.43(1H, m), 5.15(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.74-3.72(1H, m), 3.52-3.44(3H, m), 3.11(3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98(4H, s), 2.68-2.56(1H, m), 2.35-2.28(1H, m), 2.28(6H, s), 2.06-1.96(1H, m), 1.88-1.78(1H, m), 1.80-1.61(2H, m), 1.43-1.20(2H, m), 1.33(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0694] (9)

[化292]



実施例35(7)と同様の手法により、(S) - N - ((1R, 3S) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (M9) から (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - ((S) - 1 - (((1R, 3S) - 3 - ((2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド (13-2) を得た。

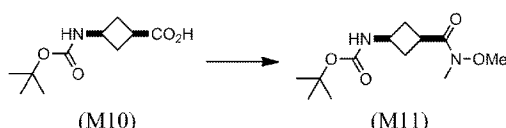
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.95(1H, s), 7.79(1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.27-7.16(1H, m), 7.20-7.13(1H, m), 7.12-7.05(1H, m), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68(1H, dt, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.30-6.23(1H, m), 5.48(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.17

(1H, q, J=7.0Hz), 3.79-3.69(1H, m), 3.52-3.43(2H, m), 3.12(2H, d, J=5.9Hz), 2.97(3H, s), 2.67-2.55(1H, m), 2.31-2.19(1H, m), 2.27(6H, s), 2.06-1.83(4H, m), 1.76-1.64(2H, m), 1.43-1.10(4H, m), 1.33(2H, d, J=7.3Hz), 1.02(3H, t, J=8.0Hz).

[0695] [実施例 5 5]

(1)

[化293]

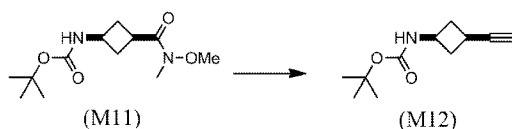


(1 S*, 3 S*) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロブタンカルボン酸 (M 1 0) 500mgの塩化メチレン5mL溶液に、氷冷下でカルボニルジイミダゾール490mg、N, N - ジイソプロピルエチルアミン510 μ Lおよびメトキシアミン塩酸塩293mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1.0mol/L塩酸水溶液および塩化メチレンを加えた。有機層を分取し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層と抽出液を併せ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の t e r t - ブチル ((1 S*, 3 S*) - 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) シクロブチル) カルバマート (M 1 1) 510mgを得た。

MS m/z (M+H) : 259.0

[0696] (2)

[化294]



t e r t - ブチル ((1 S*, 3 S*) - 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) シクロブチル) カルバマート (M 1 1) 510mgのテトラヒドロフラン6.5mL溶液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム261mgを加え、同温度で25分間攪拌した。反応混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルを

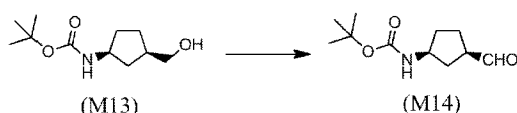
加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。

上記で得られた残留物および（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホン酸ジメチル414 μ Lのメタノール20mL溶液に、氷冷下で炭酸カリウム636mgを加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：94-80%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体のtert-ブチル（（1S*, 3S*）-3-エチニルシクロブチル）カルバマート（M12）207mgを得た。

MS m/z (M+H) : 196.1

[0697] (3)

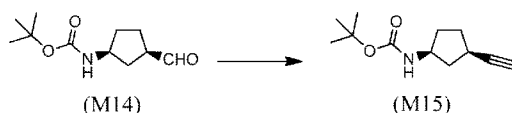
[化295]



Journal of the American Chemical Society, 2005, 127, p8846-8855に記載の方法に従って合成したtert-ブチル（（1S, 3R）-3-（ヒドロキシメチル）シクロペンチル）カルバマート（M13）1.0g、4-メチルモルホリン-N-オキシド1.1gおよび無水硫酸ナトリウム2.0gの塩化メチレン20mL懸濁液に、室温で過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム81mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：酢酸エチル）で精製し、オイル状のtert-ブチル（（1S, 3R）-3-（ホルミルシクロペンチル）カルバマート（M14）583mgを得た。

[0698] (4)

[化296]



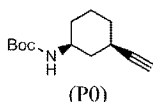
tert-ブチル ((1S, 3R)-3-(ホルミルシクロペンチル)カルバマート (M14) 583mgおよび(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸ジメチル608 μ Lのメタノール20mL溶液に、氷冷下で炭酸カリウム746mgを加え、同温度で1時間15分攪拌した後、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 96-80%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、白色固体のtert-ブチル ((1S, 3R)-3-エチニルシクロペンチル)カルバマート (M15) 465mgを得た。

MS m/z (M+H) : 210.1

[0699] (5)

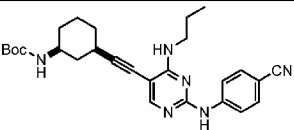
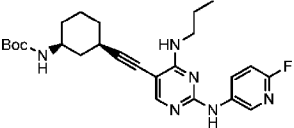
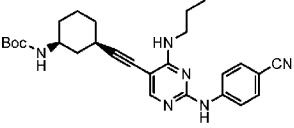
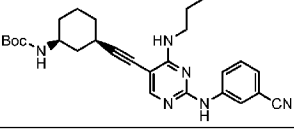
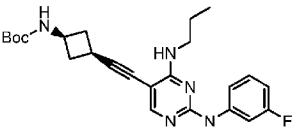
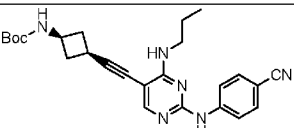
tert-ブチル ((1S*, 3R*)-3-エチニルシクロヘキシル)カルバマート (M3)、tert-ブチル ((1S*, 3S*)-3-エチニルシクロブチル)カルバマート (M12)、tert-ブチル ((1S, 3R)-3-エチニルシクロペンチル)カルバマート (M15) または tert-ブチル ((1S, 3R)-3-エチニルシクロヘキシル)カルバマート (P0) を用い、実施例54(3)と同様の手法により、中間体 (M16) ~ (M23) および中間体 (M50) ~ (M59) を得た。

[化297]



[0700]

[表181]

化合物 番号	構造	物性データ
M16		—
M17		—
M18		—
M19		—
M20		MS m/z (M+H) : 440.3
M21		—

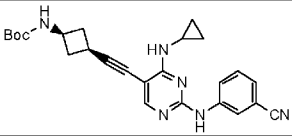
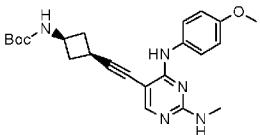
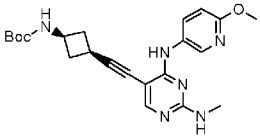
[0701]

[表182]

化合物 番号	構造	物性データ
M22		—
M23		—
M50		MS m/z (M+H) : 412.3
M51		MS m/z (M+H) : 419.3
M52		MS m/z (M+H) : 419.3
M53		MS m/z (M+H) : 442.3
M54		MS m/z (M+H) : 447.3
M55		MS m/z (M+H) : 440.3
M56		MS m/z (M+H) : 412.3

[0702]

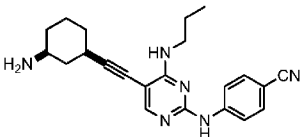
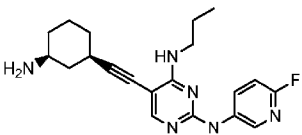
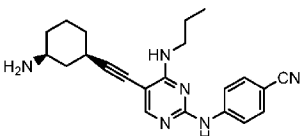
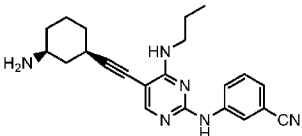
[表183]

化合物 番号	構造	物性データ
M57		MS m/z (M+H) : 445.4
M58		MS m/z (M+H) : 424.4
M59		MS m/z (M+H) : 425.4

[0703] (6)

実施例54(4)と同様の手法により、中間体(M24)～(M31)および中間体(M60)～(M69)を得た。

[0704] [表184]

化合物 番号	構造	物性データ
M24		—
M25		—
M26		—
M27		—

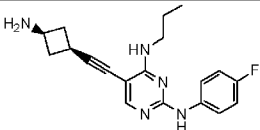
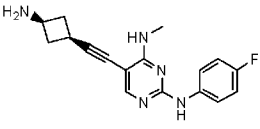
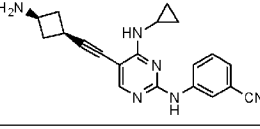
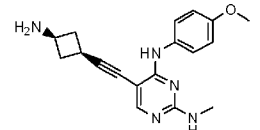
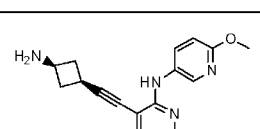
[0705]

[表185]

化合物 番号	構造	物性データ
M28		MS m/z (M+H) : 340.2
M29		—
M30		—
M31		—
M60		—
M61		—
M62		—
M63		MS m/z (M+H) : 342.1
M64		—

[0706]

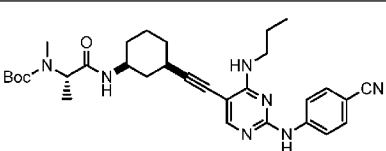
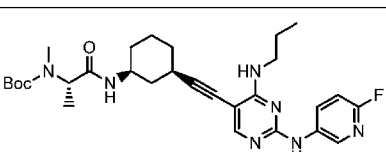
[表186]

化合物 番号	構造	物性データ
M65		MS m/z (M+H) : 340.3
M66		MS m/z (M+H) : 312.2
M67		MS m/z (M+H) : 345.3
M68		—
M69		—

[0707] (7)

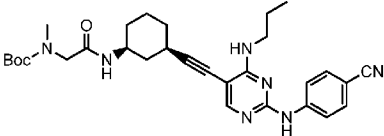
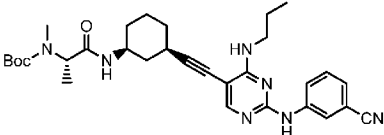
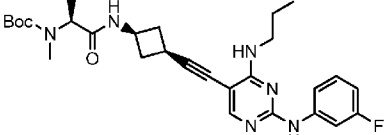
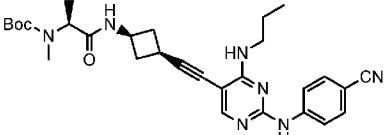
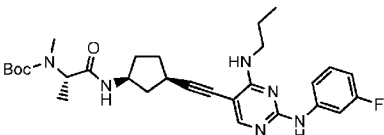
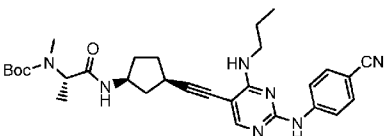
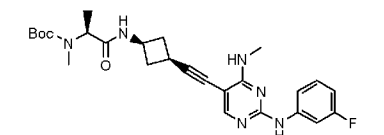
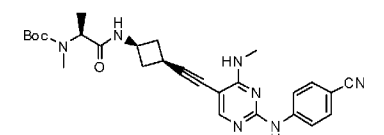
実施例54(5)と同様の手法により、中間体(M32)～(M39)および中間体(M70)～(M79)を得た。

[0708] [表187]

化合物 番号	構造	物性データ
M32		—
M33		—

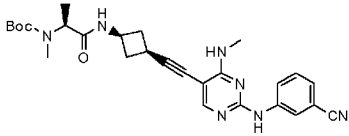
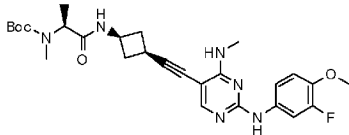
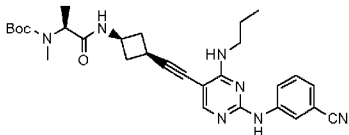
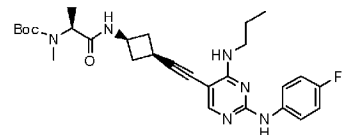
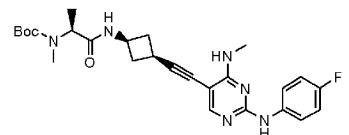
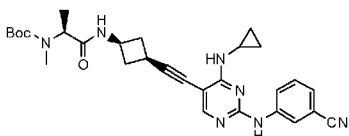
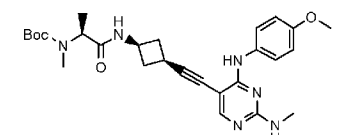
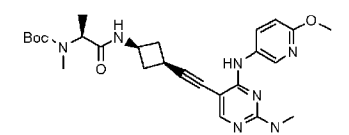
[0709]

[表188]

化合物 番号	構造	物性データ
M34		—
M35		—
M36		MS m/z (M+H) : 525.4
M37		—
M38		—
M39		—
M70		MS m/z (M+H) : 497.4
M71		MS m/z (M+H) : 504.4

[0710]

[表189]

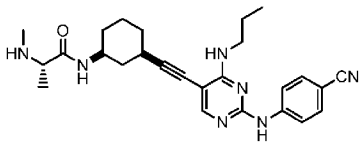
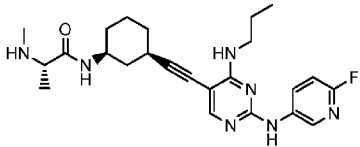
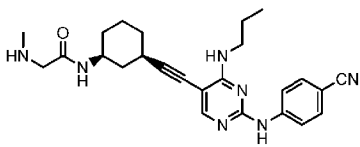
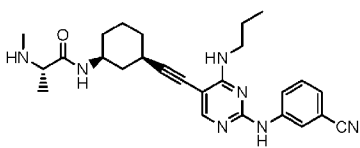
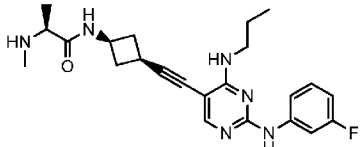
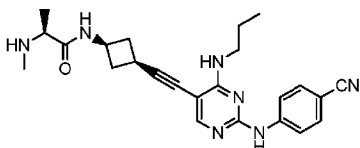
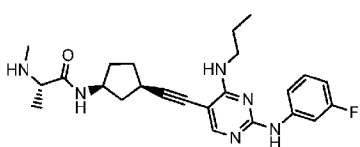
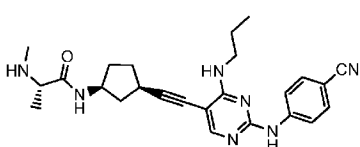
化合物 番号	構造	物性データ
M72		MS m/z (M+H) : 504.4
M73		MS m/z (M+H) : 527.4
M74		MS m/z (M+H) : 532.4
M75		MS m/z (M+H) : 525.4
M76		MS m/z (M+H) : 497.4
M77		MS m/z (M+H) : 530.5
M78		MS m/z (M+H) : 509.5
M79		MS m/z (M+H) : 510.4

[0711] (8)

実施例54(6)と同様の手法により、中間体(M40)～(M47)および中間体(M80)～(M89)を得た。

[0712]

[表190]

化合物 番号	構造	物性データ
M40		—
M41		—
M42		—
M43		—
M44		MS m/z (M+H) : 425.3
M45		—
M46		—
M47		—

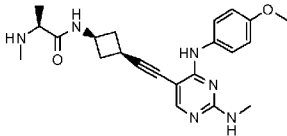
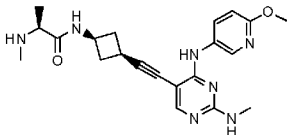
[0713]

[表191]

化合物 番号	構造	物性データ
M80		—
M81		—
M82		—
M83		—
M84		—
M85		MS m/z (M+H) : 425.4
M86		MS m/z (M+H) : 397.4
M87		MS m/z (M+H) : 430.4

[0714]

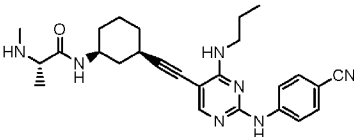
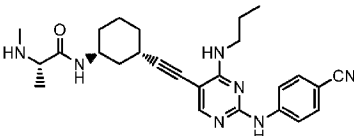
[表192]

化合物 番号	構造	物性データ
M88		MS m/z (M+H) : 409.4
M89		MS m/z (M+H) : 410.4

[0715] (9)

(S)-N-((1S*, 3R*)-3-((2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (M40) を用い、実施例54(7)と同様の手法により、中間体 (M48) および (M49) を得た。

[0716] [表193]

化合物 番号	構造	物性データ
M48		—
M49		—

[0717] [実施例56]

実施例54と同様の手法により、化合物 (13-3) ~ (13-22) を得た。

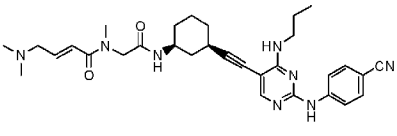
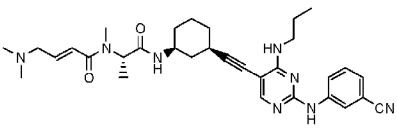
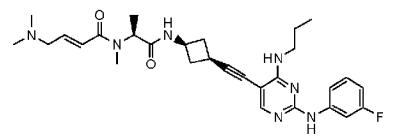
[0718]

[表194]

化合物 番号	構造	物性データ
13-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.98 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=9.2Hz), 7.57 (2H, d, J=9.2Hz), 7.18-7.12 (1H, m), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.31-6.21 (1H, m), 5.55-5.44 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=6.6Hz), 3.83-3.63 (1H, m), 3.53-3.40 (2H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 2.97 (3H, s), 2.71-2.52 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.28-2.19 (1H, m), 2.05-1.80 (3H, m), 1.76-1.62 (2H, m), 1.48-1.11 (4H, m), 1.32 (3H, d, J=8.9Hz), 1.02 (3H, t, J=6.6Hz).
13-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.98 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, s), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.34-6.25 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.2Hz), 3.83-3.65 (1H, m), 3.52-3.41 (2H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 2.98 (3H, s), 2.71-2.54 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.25-2.37 (1H, m), 2.10-1.93 (1H, m), 1.89-1.75 (2H, m), 1.77-1.63 (2H, m), 1.48-1.27 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=7.3Hz), 1.02 (3H, t, J=7.0Hz).
13-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.37 (1H, s), 8.21-8.13 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.08-7.03 (1H, m), 6.98-6.89 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J=8.9, 3.6Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.32 (1H, d, J=7.3Hz), 5.46 (1H, t, J=5.6Hz), 5.15 (1H, q, J=7.0Hz), 3.79-3.65 (1H, m), 3.49-3.39 (2H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 2.98 (3H, s), 2.67-2.55 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 1.72-1.62 (2H, m), 1.50-1.26 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0Hz), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz).

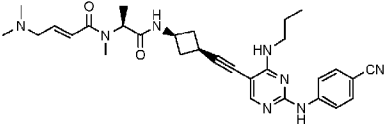
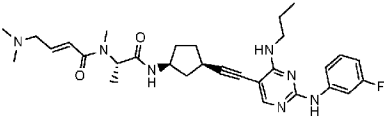
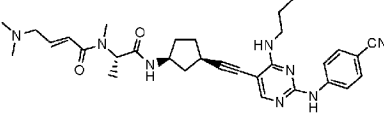
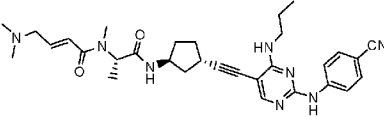
[0719]

[表195]

化合物 番号	構造	物性データ
13-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.54-5.46 (1H, m), 4.01 (2H, s), 3.81-3.71 (1H, m), 3.51-3.42 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.10 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.68-2.58 (1H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.05-1.81 (3H, m), 1.75-1.64 (2H, m), 1.47-1.10 (3H, m), 1.01 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).
13-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.31 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.61-7.54 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.26-7.22 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.51 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.79-3.67 (1H, m), 3.52-3.43 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.70-2.55 (1H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.89-1.76 (2H, m), 1.77-1.64 (2H, m), 1.50-1.24 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
13-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.99 (1H, s), 7.84-7.75 (1H, m), 7.27-7.17 (1H, m), 7.11-7.09 (1H, m), 7.09-7.06 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73-6.64 (1H, m), 6.66-6.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.57-5.46 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35-4.20 (1H, m), 3.54-3.44 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.01-2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.84-2.70 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.14-1.98 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

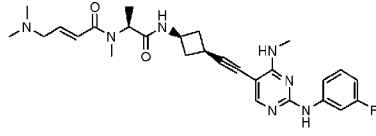
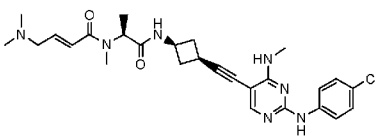
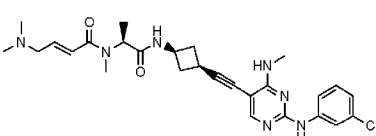
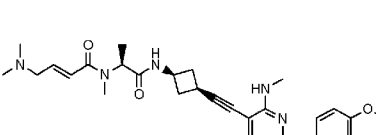
[0720]

[表196]

化合物 番号	構造	物性データ
13-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26-7.22 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67-6.60 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.61-5.51 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35-4.20 (1H, m), 3.53-3.42 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.01-2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.84-2.70 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.16-2.00 (2H, m), 1.76-1.65 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
13-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.26-7.17 (1H, m), 7.12-7.05 (2H, m), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, td, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.62-6.56 (1H, m), 6.40 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.74-5.65 (1H, m), 5.13 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.28-4.19 (1H, m), 3.52-3.43 (2H, m), 3.08 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.49-2.38 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.08-1.94 (2H, m), 1.94-1.50 (4H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
13-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22-7.18 (1H, m), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.65-6.58 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.78-5.73 (1H, m), 5.13 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.30-4.19 (1H, m), 3.50-3.42 (2H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.49-2.39 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.11-1.94 (2H, m), 1.90-1.55 (4H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
13-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.39-7.35 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.53-6.47 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.55-5.48 (1H, m), 5.12 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.41-4.30 (1H, m), 3.51-3.42 (2H, m), 3.15-3.01 (1H, m), 3.12 (2H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.29 (6H, s), 2.22-1.88 (4H, m), 1.79-1.64 (2H, m), 1.46-1.23 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

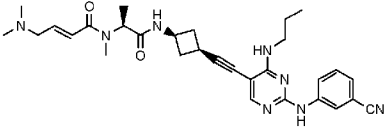
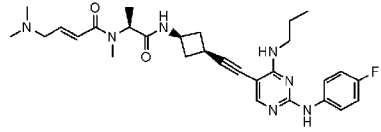
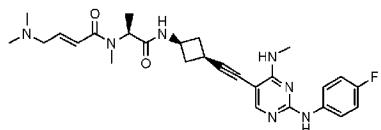
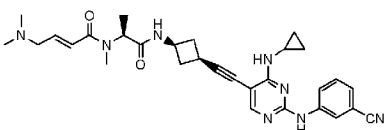
[0721]

[表197]

化合物 番号	構造	物性データ
13-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.84–7.76 (1H, m), 7.25–7.18 (1H, m), 7.15–7.12 (1H, m), 7.13–7.09 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.72–6.65 (1H, m), 6.68–6.63 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.56–5.51 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.32–4.23 (1H, m), 3.22 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.11 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.98–2.90 (1H, m), 2.80–2.73 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.17–2.01 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
13-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.58–7.52 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.94 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.76–6.69 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.61–5.55 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 4.33–4.23 (1H, m), 3.16 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.10 (3H, d, $J=4.3$ Hz), 2.99 (3H, s), 2.98–2.88 (1H, m), 2.84–2.66 (2H, m), 2.32 (6H, s), 2.17–2.05 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz).
13-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.34 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.65–7.59 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.0$, 7.0 Hz), 7.35–7.30 (1H, m), 7.28–7.24 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.73–6.67 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.61–5.55 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.34–4.23 (1H, m), 3.22 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.11 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.99–2.89 (1H, m), 2.83–2.71 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.17–2.05 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
13-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.79–7.71 (1H, m), 7.12–7.09 (1H, m), 7.09–7.06 (1H, m), 6.99–6.90 (1H, m), 6.94–6.86 (1H, m), 6.67–6.63 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.54–5.50 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.32–4.23 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.24 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.09 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 3.00 (3H, s), 2.97–2.87 (1H, m), 2.81–2.73 (2H, m), 2.39 (6H, s), 2.15–2.05 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz).

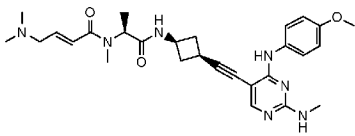
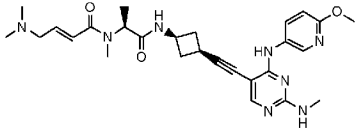
[0722]

[表198]

化合物 番号	構造	物性データ
13-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.33 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.62-7.55 (1H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.9, 7.9\text{Hz}$), 7.28-7.23 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73-6.66 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.62-5.55 (1H, m), 5.14 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.33-4.23 (1H, m), 3.53-3.47 (2H, m), 3.29 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.01 (3H, s), 3.00-2.89 (1H, m), 2.83-2.72 (2H, m), 2.43 (6H, s), 2.17-2.05 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
13-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.60-7.52 (2H, m), 7.10-7.07 (1H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 6.99-6.89 (1H, m), 6.68-6.62 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.50-5.44 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.32-4.23 (1H, m), 3.48-3.41 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.97-2.88 (1H, m), 2.81-2.71 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.12-2.00 (2H, m), 1.73-1.64 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
13-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.61-7.54 (2H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 7.05-6.96 (2H, m), 6.99-6.89 (1H, m), 6.72-6.66 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.48-5.43 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.32-4.23 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.07 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.98-2.87 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.81-2.71 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.13-1.99 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
13-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.73 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.53-7.48 (1H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.0, 7.0\text{Hz}$), 7.27-7.23 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.73-6.63 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.68-5.65 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.33-4.23 (1H, m), 3.14 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.96-2.89 (1H, m), 2.92-2.82 (1H, m), 2.84-2.68 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.11-2.02 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.04-0.98 (2H, m), 0.72-0.66 (2H, m).

[0723]

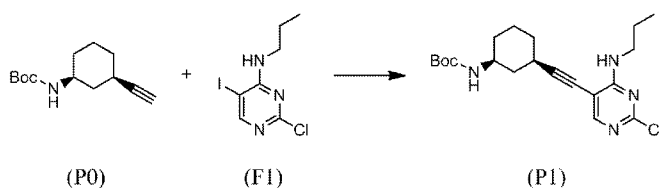
[表199]

化合物 番号	構造	物性データ
13-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.04 (1\text{H}, s), 7.54 (2\text{H}, d, J=8.6\text{Hz}), 7.08-6.84 (4\text{H}, m), 6.65 (1\text{H}, d, J=7.3\text{Hz}), 6.42 (1\text{H}, d, J=15.2\text{Hz}), 5.16 (1\text{H}, q, J=7.0\text{Hz}), 5.09-4.98 (1\text{H}, m), 4.37-4.20 (1\text{H}, m), 3.81 (3\text{H}, s), 3.10 (2\text{H}, d, J=4.6\text{Hz}), 3.05-2.90 (7\text{H}, m), 2.87-2.69 (2\text{H}, m), 2.26 (6\text{H}, s), 2.21-1.99 (2\text{H}, m), 1.33 (3\text{H}, d, J=7.0\text{Hz}).$
13-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.42-8.35 (1\text{H}, m), 8.06 (1\text{H}, s), 7.95-7.82 (1\text{H}, m), 7.02-6.88 (2\text{H}, m), 6.75 (1\text{H}, d, J=9.2\text{Hz}), 6.71-6.61 (1\text{H}, m), 6.42 (1\text{H}, d, J=15.2\text{Hz}), 5.15 (1\text{H}, q, J=7.0\text{Hz}), 5.09-4.97 (1\text{H}, m), 4.35-4.21 (1\text{H}, m), 3.94 (3\text{H}, s), 3.10 (2\text{H}, d, J=4.6\text{Hz}), 3.04-2.87 (7\text{H}, m), 2.87-2.69 (2\text{H}, m), 2.27 (6\text{H}, s), 2.21-2.01 (2\text{H}, m), 1.33 (3\text{H}, d, J=7.0\text{Hz}).$

[0724] [実施例 5 7]

(1)

[化298]



Journal of the American Chemical Society, 2003, 125, p2844-2845に記載の方法に従って合成した(1R, 3S)-N-Boc-3-アミノシクロヘキサンカルボン酸を用い、実施例54(1)および(2)と同様の手法により、tert-ブチル((1S, 3R)-3-エチニルシクロヘキシル)カルバマート(P0)を得た。

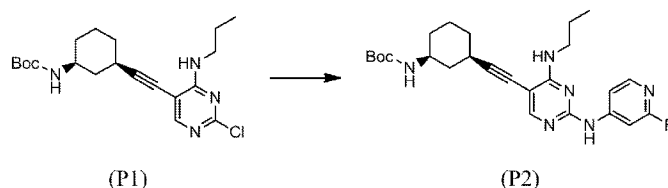
2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン(F1) 78mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド18mgおよびヨウ化銅(I) 10mgのN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、室温でトリエチルアミン181 μ Lおよびtert-ブチル((1S, 3R)-3-エチニルシクロヘキシル)カルバマート(P0) 70mgを加え、同温度で8時間攪

拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：94-60%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（（1*S*，3*R*）-3-（（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（P1）83mgを得た。

MS m/z (M+H) : 393.3

[0725] (2)

[化299]

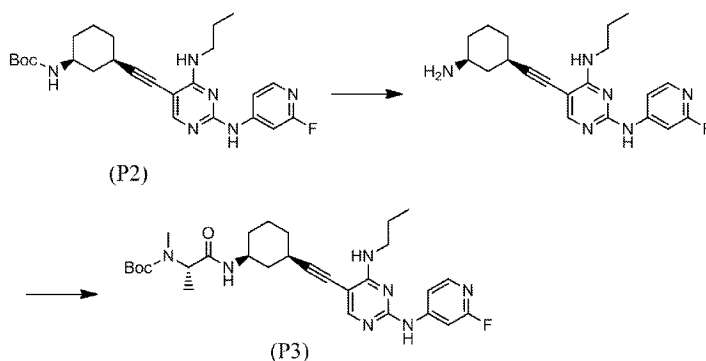


tert-ブチル（（1*S*，3*R*）-3-（（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（P1）155mg、4-アミノ-2-フルオロピリジン89mg、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)36mg、4，5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9，9'-ジメチルキサンテン45mgおよび炭酸セシウム381mgに、室温で1，4-ジオキサン5mLを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて150℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（（1*S*，3*R*）-3-（（2-（（2-フルオロピリジン-4-イル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（P2）を得た。

MS m/z (M+H) : 469.4

[0726] (3)

[化300]



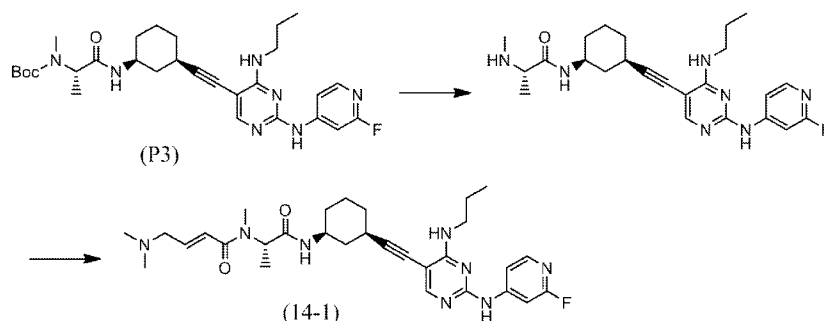
上記で得られたtert-ブチル ((1S, 3R)-3-((2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)カルバマート (P2) の1, 4-ジオキサン2mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸-1, 4-ジオキサン溶液4mLを加え、同温度で2時間30分攪拌した。減圧下で溶媒を留去した。

上記で得られた残留物、N-Boc-N-メチル-L-アラニン163mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩153mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物108mgのN, N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン408 μ Lを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 70-20%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル ((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (P3) 32mgを得た。

MS m/z (M+H) : 554.4

[0727] (4)

[化301]



tert-ブチル ((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート (P3) を用い、実施例35(6)～(7)と同様の手法により、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-((2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド (14-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.02-7.97 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35-6.29 (1H, m), 5.59-5.52 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81-3.65 (1H, m), 3.52-3.44 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.69-2.57 (1H, m), 2.35-2.28 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.80-1.66 (2H, m), 1.40-1.27 (5H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=6.6\text{Hz}$).

[0728] [実施例58]

(1)

実施例57(1)と同様の手法により、中間体(P4)～(P6)を得た。

[0729]

[表200]

化合物 番号	構造	物性データ
P4		—
P5		—
P6		MS m/z (M+H) : 365.2

[0730] (2)

実施例57(2)と同様の手法により、中間体(P7)～(P10)および中間体(P15)を得た。

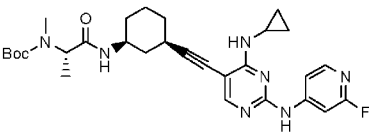
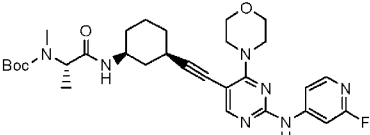
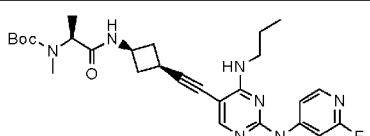
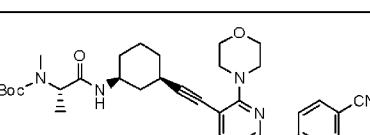
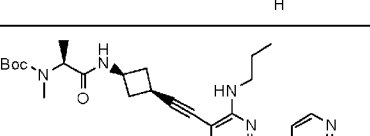
[0731] [表201]

化合物 番号	構造	物性データ
P7		—
P8		—
P9		—
P10		—
P15		MS m/z (M+H) : 453.4

[0732] (3)

実施例 5 7 (3) と同様の手法により、中間体 (P 1 1) ~ (P 1 4) および中間体 (P 1 6) を得た。

[0733] [表202]

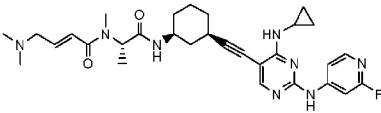
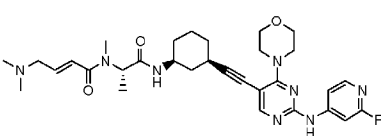
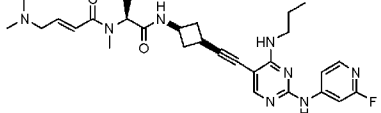
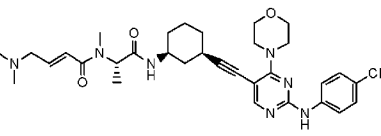
化合物 番号	構造	物性データ
P11		—
P12		—
P13		—
P14		—
P16		MS m/z (M+H) : 538.5

[0734] (4)

実施例 5 7 (4) と同様の手法により、化合物 (1 4-2) ~ (1 4-6) を得た。

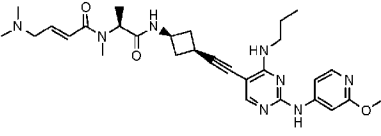
[0735]

[表203]

化合物 番号	構造	物性データ
14-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02-7.97 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.41-7.38 (1H, m), 7.12-7.06 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.69-5.63 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 3.77-3.68 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.65-2.55 (1H, m), 2.33-2.27 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.94 (1H, m), 1.87-1.78 (2H, m), 1.39-1.25 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 1.15-1.01 (1H, m), 1.00-0.94 (2H, m), 0.70-0.65 (2H, m).
14-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.13 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.35-7.30 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00-3.93 (4H, m), 3.84-3.78 (4H, m), 3.78-3.66 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.65-2.52 (1H, m), 2.30-2.24 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.01-1.92 (1H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.40-1.04 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
14-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 7.49-7.46 (1H, m), 7.13-7.09 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.72-6.65 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.67-5.58 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.37-4.20 (1H, m), 3.54-3.45 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.03-2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.86-2.71 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.16-2.01 (2H, m), 1.79-1.68 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
14-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.11 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.34 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00-3.88 (4H, m), 3.86-3.64 (5H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.66-2.52 (1H, m), 2.32-2.20 (7H, m), 2.02-1.74 (3H, m), 1.45-0.86 (7H, m).

[0736]

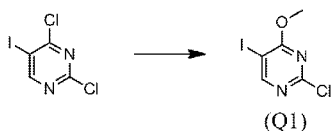
[表204]

化合物 番号	構造	物性データ
14-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 7.01-6.87 (2H, m), 6.67-6.60 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.56 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=6.7\text{Hz}$), 4.36-4.20 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.54-3.44 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.85-2.69 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.10 (2H, dt, $J=17.8, 9.5\text{Hz}$), 1.78-1.64 (4H, m), 1.34 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0737] [実施例 59]

(1)

[化302]

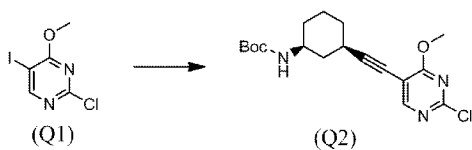


2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジン500mgのテトラヒドロフラン4mLおよびN, N-ジメチルホルムアミド4mL溶液に、氷冷下で5.0mol/Lナトリウムメトキシド-メタノール溶液360 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシピリミジン (Q1) 460mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.59 (1H, s), 4.08 (3H, s).

[0738] (2)

[化303]



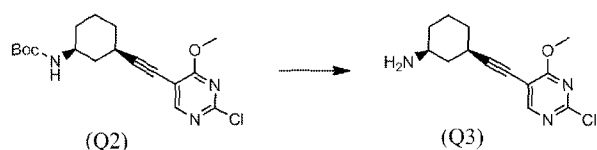
2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシピリミジン (Q1) 101mg、tert-ブチル ((1S, 3R)-3-エチニルシクロヘキシル) カルバマート (PO) 100mg、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロ

リド26mgおよびヨウ化銅（Ⅰ）14mgのN，N－ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でトリエチルアミン258 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert－ブチル（（1S，3R）－3－（（2－クロロ－4－メトキシピリミジン－5－イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（Q2）118mgを得た。

MS m/z（M+H）：366.2

[0739]（3）

[化304]

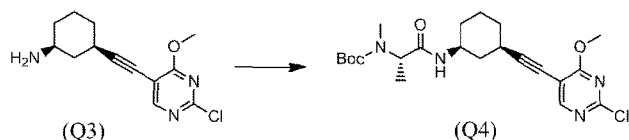


tert－ブチル（（1S，3R）－3－（（2－クロロ－4－メトキシピリミジン－5－イル）エチニル）シクロヘキシル）カルバマート（Q2）118mgの1，4－ジオキサン3mL溶液に、室温で4.0mol/L塩酸－1，4－ジオキサン溶液3mLを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に室温で4.0mol/L塩酸－1，4－ジオキサン溶液3mLを加え、同温度で50分間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、（1S，3R）－3－（（2－クロロ－4－メトキシピリミジン－5－イル）エチニル）シクロヘキサンアミン（Q3）塩酸塩を得た。

MS m/z（M+H）：266.2

[0740]（4）

[化305]

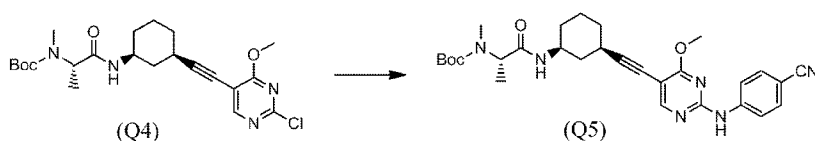


N-Boc-N-メチル-L-アラニン195mgのN, N-ジメチルホルムアミド2.5mL溶液に、氷冷下でN-メチルモルホリン246 μ Lおよびクロロギ酸イソブチル105 μ Lを加え、同温度で2分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で(1S, 3R)-3-((2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキサンアミン(Q3)塩酸塩のN, N-ジメチルホルムアミド2mL溶液を加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 88-40%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート(Q4)120mgを得た。

MS m/z (M+H): 451.3

[0741] (5)

[化306]



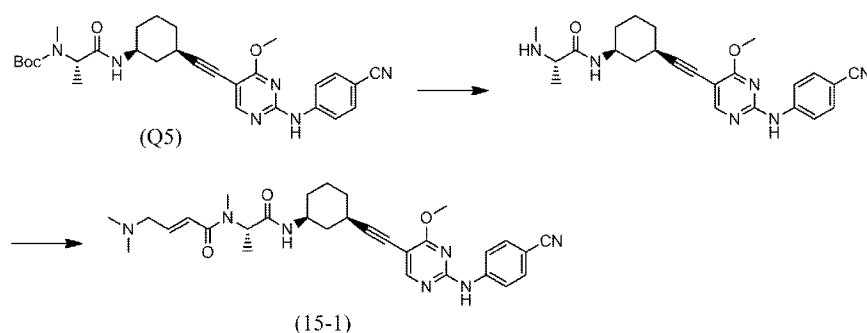
tert-ブチル((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバマート(Q4)32mgのN-メチルピロリドン0.5mL溶液に、室温で4-アミノベンゾニトリル42mgおよび(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸81mgを加え、60°Cで7時間30分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マ

グネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-25%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-メトキシピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（Q5）11mgを得た。

MS m/z (M+H) : 533.4

[0742] (6)

[化307]



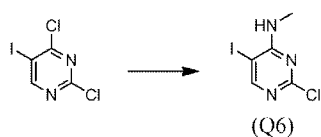
実施例35(6)～(7)と同様の手法により、tert-ブチル（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-メトキシピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（Q5）から（E）-N-（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-メトキシピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）-4-（ジメチルアミノ）-N-メチル-2-ブテンアミド（15-1）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22(1H, s), 7.76(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.61(2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 6.92(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.30-6.24(1H, m), 5.15(1H, q, $J=6.6\text{Hz}$), 4.05(3H, s), 3.82-3.65(1H, m), 3.13(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97(3H, s), 2.67-2.58(1H, m), 2.34-2.28(1H, m), 2.29(6H, s), 2.02-1.75(4H, m), 1.42-1.31(2H, m), 1.33(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21-1.01(1H, m).

[0743] [実施例60]

(1)

[化308]



実施例35(1)と同様の手法により、2-クロロ-5-ヨード-N-メチルピリミジン-4-アミン(Q6)を得た。

MS m/z (M+H) : 270.0

[0744] (2)

実施例59(2)と同様の手法により、中間体(Q7)、(Q8)、(Q25)および(Q26)を得た。

[0745] [表205]

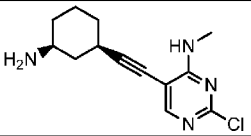
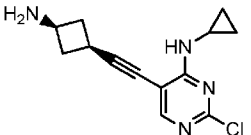
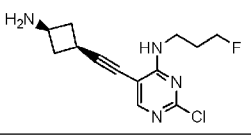
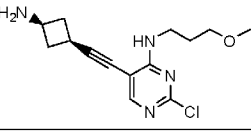
化合物番号	構造	物性データ
Q7		—
Q8		MS m/z (M+H) : 363.2
Q25		MS m/z (M+H) : 383.2
Q26		MS m/z (M+H) : 395.3

[0746] (3)

実施例59(3)と同様の手法により、中間体(Q9)、(Q10)、(Q27)および(Q28)を得た。

[0747]

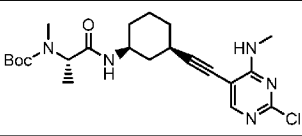
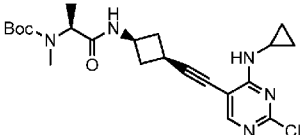
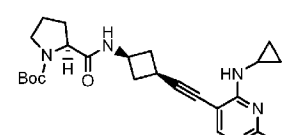
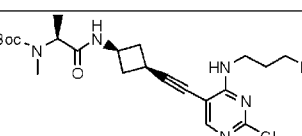
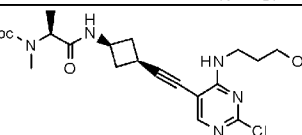
[表206]

化合物 番号	構造	物性データ
Q9		—
Q10		MS m/z (M+H) : 263.1
Q27		MS m/z (M+H) : 283.2
Q28		MS m/z (M+H) : 295.2

[0748] (4)

実施例59(4)と同様の手法により、中間体(Q11)～(Q13)、
(Q29)および(Q30)を得た。

[0749] [表207]

化合物 番号	構造	物性データ
Q11		—
Q12		MS m/z (M+H) : 448.3
Q13		—
Q29		MS m/z (M+H) : 468.3
Q30		MS m/z (M+H) : 480.3

[0750] (5)

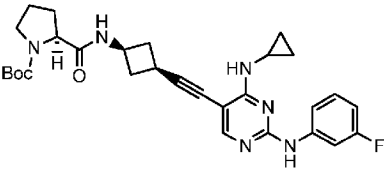
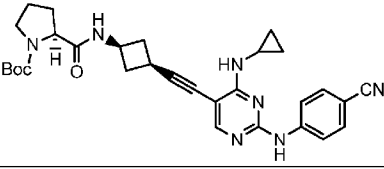
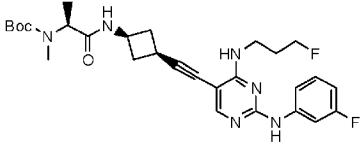
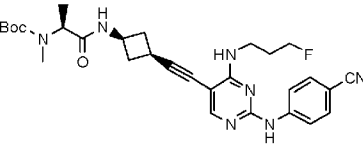
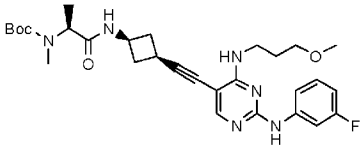
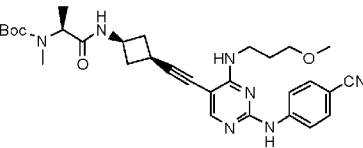
実施例 59 (5) と同様の手法により、中間体 (Q 14) ~ (Q 24) および中間体 (Q 31) ~ (Q 34) を得た。

[0751] [表208]

化合物 番号	構造	物性データ
Q14		—
Q15		—
Q16		—
Q17		—
Q18		—
Q19		—
Q20		—
Q21		MS m/z (M+H) : 523.4
Q22		—

[0752]

[表209]

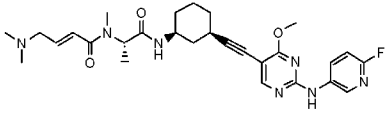
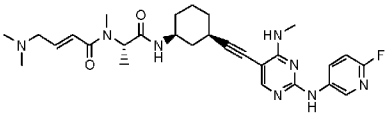
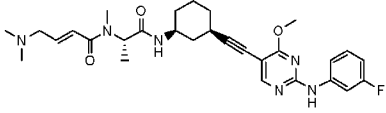
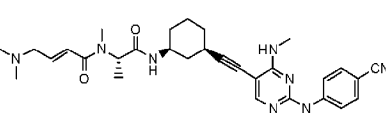
化合物 番号	構造	物性データ
Q23		—
Q24		—
Q31		MS m/z (M+H) : 543.4
Q32		MS m/z (M+H) : 550.4
Q33		MS m/z (M+H) : 555.4
Q34		MS m/z (M+H) : 562.4

[0753] (6)

実施例59(6)と同様の手法により、化合物(15-2)～(15-16)を得た。

[0754]

[表210]

化合物 番号	構造	物性データ
15-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.38 (1H, s), 8.21–8.13 (1H, m), 8.20 (1H, s), 7.12–7.03 (1H, m), 6.98–6.86 (2H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.30–6.23 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 3.80–3.66 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.69–2.55 (1H, m), 2.33–2.26 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05–1.95 (1H, m), 1.88–1.75 (2H, m), 1.63–1.30 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14–1.02 (1H, m).
15-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.40 (1H, s), 8.23–8.15 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.08–7.00 (1H, m), 6.98–6.89 (1H, m), 6.89 (1H, dd, $J=8.9, 3.6\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35–6.29 (1H, m), 5.47–5.39 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.80–3.65 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.66–2.55 (1H, m), 2.35–2.31 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.08–1.95 (1H, m), 1.90–1.60 (2H, m), 1.40–1.34 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.16–1.04 (1H, m).
15-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.21 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 7.28–7.21 (1H, m), 7.16–7.10 (2H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.77–6.69 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.29–6.22 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 3.82–3.65 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.66–2.58 (1H, m), 2.33–2.27 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.06–1.95 (1H, m), 1.90–1.75 (2H, m), 1.39–1.30 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14–1.02 (1H, m).
15-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.28–7.21 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.52–5.42 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.79–3.67 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.09 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.66–2.58 (1H, m), 2.37–2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.08–1.96 (1H, m), 1.88–1.77 (2H, m), 1.50–1.25 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 1.16–1.04 (1H, m).

[0755]

[表211]

化合物 番号	構造	物性データ
15-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=12.6, 2.0\text{Hz}$), 7.26–7.18 (1H, m), 7.14–7.09 (1H, m), 7.09–7.03 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, td, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.45–5.37 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.78–3.68 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.66–2.55 (1H, m), 2.34–2.27 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05–1.97 (1H, m), 1.92–1.57 (3H, m), 1.50–1.20 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.19–1.01 (1H, m).
15-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.11 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 7.26–7.16 (1H, m), 7.16–7.12 (1H, m), 7.10–7.04 (1H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, td, $J=7.9, 2.0\text{Hz}$), 6.64–6.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.62–5.58 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35–4.20 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98–2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.90–2.80 (1H, m), 2.81–2.70 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.13–1.97 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98–0.92 (2H, m), 0.70–0.64 (2H, m).
15-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.32–7.29 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67–6.61 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.66–5.61 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35–4.20 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98–2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.87–2.79 (1H, m), 2.82–2.70 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.13–1.99 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95–0.89 (2H, m), 0.71–0.64 (2H, m).
15-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.99 (1H, s), 7.70–7.63 (2H, m), 7.03–6.95 (2H, m), 6.99–6.94 (1H, m), 6.98–6.89 (1H, m), 6.63–6.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.57–5.51 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.35–4.20 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.01–2.85 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.86–2.78 (1H, m), 2.82–2.70 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.14–1.95 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.91–0.84 (2H, m), 0.67–0.62 (2H, m).

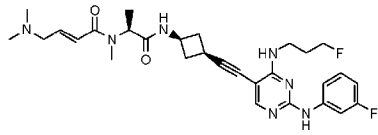
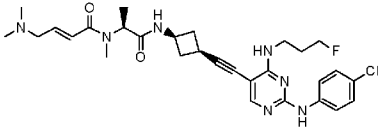
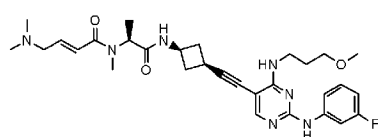
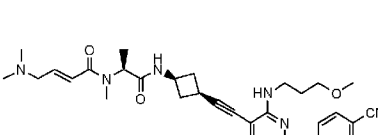
[0756]

[表212]

化合物 番号	構造	物性データ
15-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.05 (1H, d, $J=14.2\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.07-7.01 (1H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 7.00-6.91 (1H, m), 6.93-6.85 (1H, m), 6.64-6.57 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.58-5.55 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.35-4.20 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99-2.88 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.87-2.77 (1H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.13-1.97 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 0.96-0.90 (2H, m), 0.68-0.63 (2H, m).
15-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.11 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$), 8.01 (1H, s), 7.68-7.60 (1H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 7.10-7.05 (1H, m), 6.98 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.71-6.64 (1H, m), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.63-5.59 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.34-4.20 (1H, m), 3.72-3.63 (1H, m), 3.57-3.47 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97-2.85 (1H, m), 2.88-2.80 (1H, m), 2.80-2.68 (2H, m), 2.53-2.45 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.17-2.02 (2H, m), 2.10-1.96 (2H, m), 1.84-1.72 (1H, m), 0.96-0.93 (2H, m), 0.70-0.65 (2H, m).
15-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.70-7.65 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38-7.35 (1H, m), 6.97 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.67-5.64 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.33-4.21 (1H, m), 3.72-3.62 (1H, m), 3.56-3.48 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97-2.86 (1H, m), 2.87-2.79 (1H, m), 2.83-2.69 (2H, m), 2.53-2.45 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.17-2.04 (2H, m), 2.07-1.95 (2H, m), 1.86-1.71 (1H, m), 0.95-0.88 (2H, m), 0.70-0.66 (2H, m).

[0757]

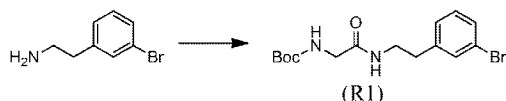
[表213]

化合物 番号	構造	物性データ
15-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.00 (1H, s), 7.79–7.71 (1H, m), 7.26–7.18 (1H, m), 7.12–7.07 (1H, m), 7.05–7.02 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.69 (1H, td, $J=8.3$, 2.0 Hz), 6.64–6.57 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.79–5.71 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.64 (2H, dt, $J=46.9$, 5.2 Hz), 4.33–4.23 (1H, m), 3.75–3.66 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.97–2.88 (1H, m), 2.82–2.72 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.19–2.10 (2H, m), 2.10–2.02 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
15-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.58 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24–7.21 (1H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.65–6.61 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.83–5.77 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 4.64 (2H, dt, $J=47.6$, 5.3 Hz), 4.34–4.22 (1H, m), 3.74–3.68 (2H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.97–2.89 (1H, m), 2.82–2.73 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.17–2.10 (2H, m), 2.10–2.01 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3$ Hz).
15-15		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.99 (1H, s), 7.81–7.74 (1H, m), 7.25–7.17 (1H, m), 7.11–7.07 (1H, m), 7.06–7.03 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.68 (1H, td, $J=8.4$, 2.2 Hz), 6.67–6.60 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.01–5.95 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 4.32–4.23 (1H, m), 3.67–3.59 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.98–2.89 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.81–2.73 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.15–2.02 (2H, m), 1.99–1.91 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.9$ Hz).
15-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.25–7.21 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.67–6.62 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.09–6.04 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=6.8$ Hz), 4.32–4.24 (1H, m), 3.67–3.58 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.98–2.89 (1H, m), 2.81–2.73 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.16–2.04 (2H, m), 1.98–1.90 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

[0758] [実施例 6 1]

(1)

[化309]

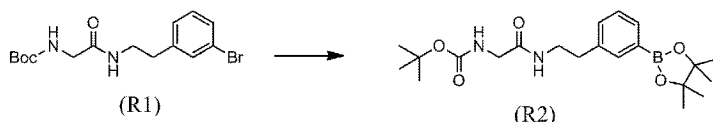


N-Boc-グリシン175mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、氷冷下でN-メチルモルホリン165 μ Lおよびクロロギ酸イソブチル131 μ Lを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で3-ブロモフェネチルアミン100 μ Lを加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-((3-ブロモフェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (R1) 290mgを得た。

MS m/z (M+H) : 357.1

[0759] (2)

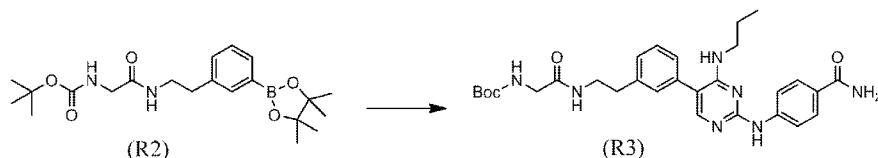
[化310]



tert-ブチル (2-((3-ブロモフェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (R1) 290mgのジメチルスルホキシド40mL溶液に、室温でビス(ピナコラト)ジボロン618mg、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体99mgおよび酢酸カリウム478mgを加え、80°Cで14時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-オキソ-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェネチル)アミノ)エチル)カルバマート (R2) を得た。

[0760] (3)

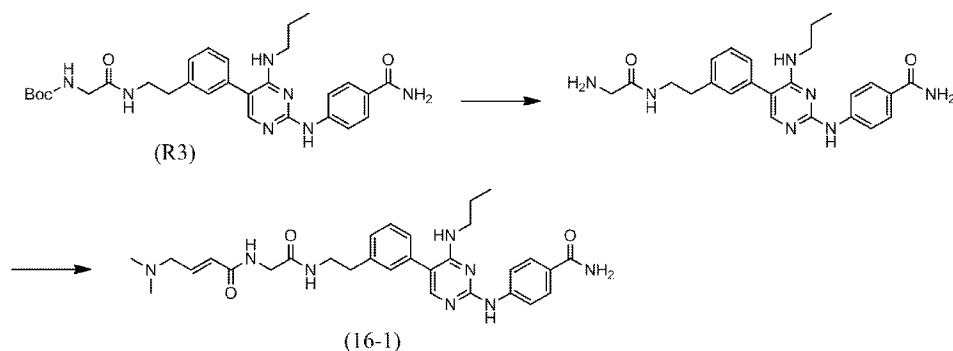
[化311]



4-((5-ヨード-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド (F23) 55mgおよび上記で得られた *tert*-ブチル (2-オキソ-2-((3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェネチル)アミノ)エチル)カルバマート (R2) のジメトキシエタン/水 (5/1) 1mL溶液に、室温でビス(*tert*-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィンジクロロパラジウム(II)) 10mgおよび炭酸ナトリウム 44mgを加え、80℃で4時間40分攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 91%クロロホルム/9%メタノール) で精製し、*tert*-ブチル (2-((3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェネチル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (R3) 123mgを得た。

[0761] (4)

[化312]



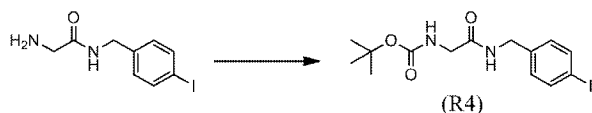
実施例35(6)～(7)と同様の手法により、*tert*-ブチル (2-((3-(2-((4-カルバモイルフェニル)アミノ)-4-(プロピル

ルアミノ) ピリミジン-5-イル) フェネチル) アミノ) -2-オキソエチル) カルバマート (R3) から (E)-4-((5-(3-(2-(2-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド) アセトアミド) エチル) フェニル)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド (16-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 7.86-7.82 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.27-7.20 (3H, m), 6.75-6.68 (1H, m), 6.11 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 3.83 (2H, s), 3.59-3.37 (4H, m), 3.13 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.69-1.65 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0762] (5)

[化313]

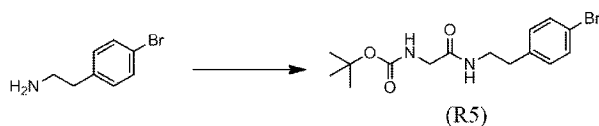


N-ボc-グリシン325mgのテトラヒドロフラン3mL溶液に、氷冷下でN-メチルモルホリン1.0mLおよびクロロギ酸イソブチル244 μL を加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で4-ヨードベンジルアミン塩酸塩250mgを加え、同温度で1時間30分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-((4-ヨードベンジル)アミノ)-2-オキソエチル)カルバマート (R4) 430mgを得た。

MS m/z ($M+H$): 391.1

[0763] (6)

[化314]



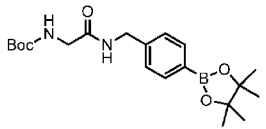
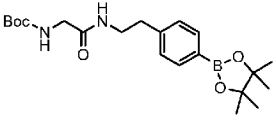
N-ボc-グリシン175mgのテトラヒドロフラン2mL溶液に、氷冷下でN

ーメチルモルホリン165 μ Lおよびクロロギ酸イソブチル131 μ Lを加え、同温度で40分間攪拌した。反応混合物に氷冷下で2-(4-ブロモフェニル)エチルアミン100 μ Lを加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、tert-ブチル (2-(4-ブロモフェネチル)アミノ)-2-オキソエチルカルバマート (R5)を得た。

[0764] (7)

中間体 (R4) および (R5) を用い、実施例61(2)と同様の手法により、中間体 (R6) および (R7) を得た。

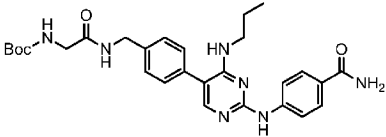
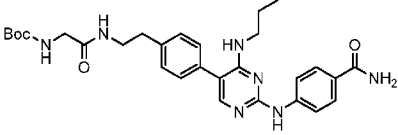
[0765] [表214]

化合物番号	構造	物性データ
R6		—
R7		—

[0766] (8)

中間体 (R6) および (R7) を用い、実施例61(3)と同様の手法により、中間体 (R8) および (R9) を得た。

[0767] [表215]

化合物番号	構造	物性データ
R8		MS m/z (M+H) : 534.3
R9		—

[0768] (9)

中間体 (R 8) および (R 9) を用い、実施例 6 1 (4) と同様の手法により、化合物 (1 6-2) および (1 6-3) を得た。

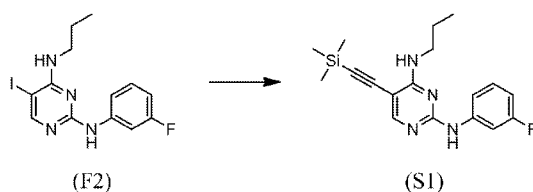
[0769] [表216]

化合物番号	構造	物性データ
16-2		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 7.84 (4H, s), 7.68 (1H, s), 7.40-7.33 (4H, m), 6.80 (1H, dt, $J=15.2, 6.6\text{ Hz}$), 6.16 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 4.44 (2H, s), 3.97 (2H, s), 3.43 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.14 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.68-1.63 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)
16-3		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 7.84 (4H, s), 7.68 (1H, s), 7.34-7.28 (4H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 6.13 (1H, d, $J=15.2\text{ Hz}$), 3.87 (2H, s), 3.73-3.54 (2H, m), 3.49-3.39 (2H, m), 3.12-3.08 (2H, m), 2.90-2.82 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.68-1.63 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)

[0770] [実施例 6 2]

(1)

[化315]



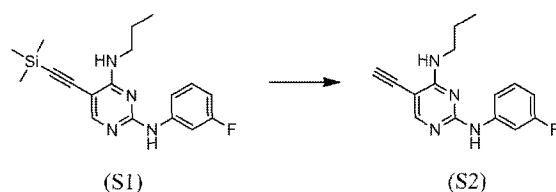
N²- (3-フルオロフェニル) -5-ヨード-N⁴-プロピルピリミジン-2, 4-ジアミン (F 2) 500mg、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド94mgおよびヨウ化銅 (I) 51mgのN, N-ジメチルホルムアミド10mL溶液に、室温でトリエチルアミン934 μ Lおよびトリメチルシリルアセチレン285 μ Lを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 95-85%ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、N²- (3-フルオロフェニル) -N⁴-プロピル-5- ((ト

リメチルシリル) エチニル) ピリミジン-2, 4-ジアミン (S1) 509mgを得た。

MS m/z (M+H) : 343.2

[0771] (2)

[化316]

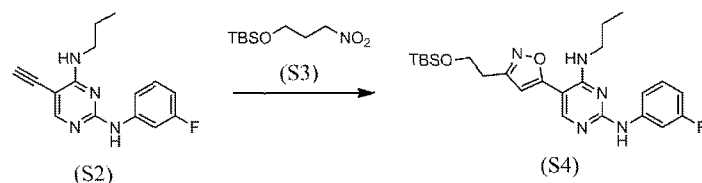


N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (S1) 509mgのメタノール10mLおよびテトラヒドロフラン10mL溶液に、室温で炭酸カリウム246mgを加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 94-60%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、5-エチニル-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (S2) 226mgを得た。

MS m/z (M+H) : 271.2

[0772] (3)

[化317]



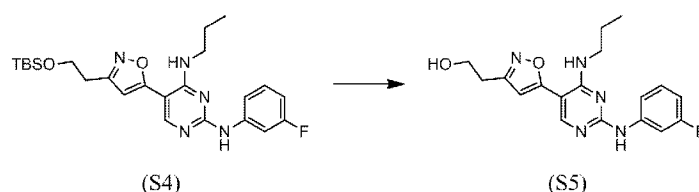
5-エチニル-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (S2) 30mg、Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 54, p7280-7288に記載の方法に従って合成したtert-ブチルジメチル(

3-ニトロプロピルオキシ) シラン (S 3) 146mgのトルエン1mL溶液に、室温でフェニルイソシアナート36 μ Lおよびトリエチルアミン46 μ Lを加え、60 $^{\circ}$ Cで4時間40分攪拌した。反応混合物にフェニルイソシアナート36 μ Lおよびトリエチルアミン46 μ Lを加え、さらに60 $^{\circ}$ Cで6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、5-(3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソオキサゾール-5-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (S 4) 22mgを得た。

MS m/z (M+H) : 472.3

[0773] (4)

[化318]

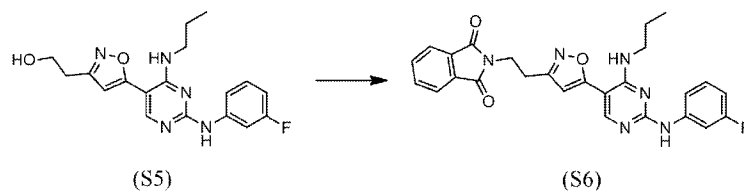


5-(3-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)イソオキサゾール-5-イル)-N²-(3-フルオロフェニル)-N⁴-プロピルピリミジン-2,4-ジアミン (S 4) 22mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、氷冷下で1.0mol/Lフッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液69 μ Lを加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 70-5%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、白色固体の2-(5-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)イソオキサゾール-3-イル)エタノール (S 5) 5.3mgを得た。

MS m/z (M+H) : 358.2

[0774] (5)

[化319]

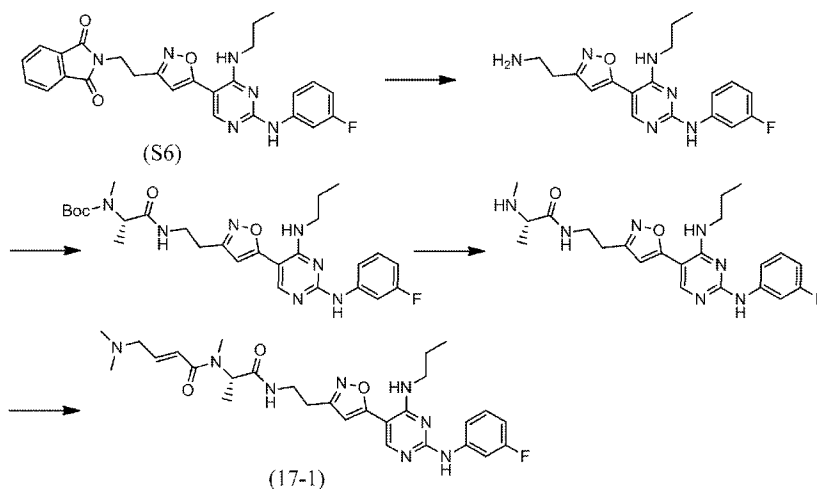


2-（5-（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）イソオキサゾール-3-イル）エタノール（S5）5.3mg、フタルイミド10.9mgおよびトリフェニルホスフィン19.4mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、氷冷下で1.9mol/Lアゾジカルボン酸ジイソプロピルトルエン溶液39 μ Lを加え、同温度で35分間攪拌した後、室温で2時間30分攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：84-35%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、白色固体の2-（2-（5-（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）イソオキサゾール-3-イル）エチル）イソインドリン-1, 3-ジオン（S6）8.9mgを得た。

MS m/z (M+H) : 487.3

[0775] (6)

[化320]



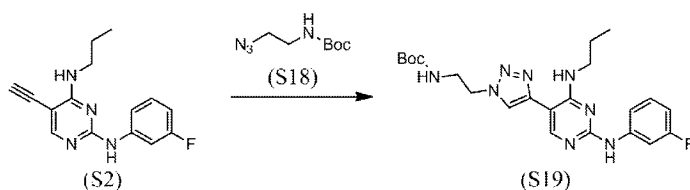
実施例35（4）～（7）と同様の手法により、2-（2-（5-（2-（（3-フルオロフェニル）アミノ）-4-（プロピルアミノ）ピリミジン

－5－イル）イソオキサゾール－3－イル）エチル）イソインドリン－1，
3－ジオン（S 6）から（S，E）－4－（ジメチルアミノ）－N－（1－
（（2－（5－（2－（（3－フルオロフェニル）アミノ）－4－（プロピ
ルアミノ）ピリミジン－5－イル）イソオキサゾール－3－イル）エチル）
アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）－N－メチル－2－ブテンアミ
ド（17-1）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.26 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 7.29–7.20 (1H, m), 7.22–7.
18 (1H, m), 7.16–7.10 (1H, m), 6.89 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.76–6.67 (1H, m), 6.7
2–6.64 (1H, m), 6.61–6.56 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.26 (1H, s), 5.15 (1H, q
, $J=7.0\text{Hz}$), 3.71–3.57 (2H, m), 3.60–3.50 (2H, m), 3.07 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.94 (3H,
s), 2.90 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.80–1.69 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1
.04 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0776] (7)

[化321]

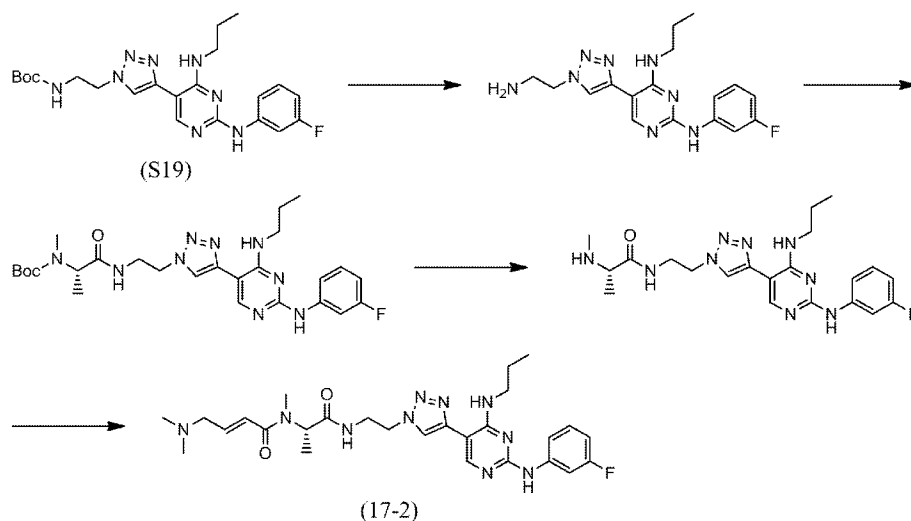


5－エチニル－N²－（3－フルオロフェニル）－N⁴－プロピルピリミジ
ン－2，4－ジアミン（S 2）62.4mgおよびtert－ブチル（2－アジ
ドエチル）カルバマート（S 18）51.6mgに、室温でtert－ブタノール0
.6mL、水0.6mL、N，N－ジメチルホルムアミド1.2mL、アスコルビン酸ナト
リウム9.15mgおよび硫酸銅3.69mgを加え、同温度で12時間攪拌した。反応混
合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナ
トリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶
媒を留去し、tert－ブチル（2－（4－（2－（（3－フルオロフェ
ニル）アミノ）－4－（プロピルアミノ）ピリミジン－5－イル）－1H－
1，2，3－トリアゾール－1－イル）エチル）カルバマート（S 19）32.
5mgを得た。

MS m/z (M+H) : 457.4

[0777] (8)

[化322]

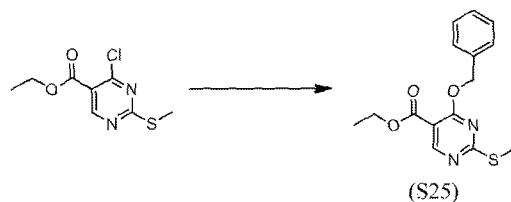


tert-ブチル (2-(4-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチルカルバマート (S19) を用い、実施例54(4)～(6)および実施例54(8)と同様の手法により、(S,E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-(2-(4-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド (17-2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.55-8.45(1H, m), 8.18(1H, s), 7.87(1H, dt, $J=11.9, 2.3\text{Hz}$), 7.82(1H, s), 7.29-7.04(3H, m), 6.87(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.81-6.72(1H, m), 6.68(1H, dt, $J=8.1, 2.3\text{Hz}$), 6.35(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.05(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.64-4.46(2H, m), 3.92-3.76(1H, m), 3.76-3.52(3H, m), 3.04(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.94(3H, s), 2.22(6H, s), 1.85-1.70(2H, m), 1.35(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0778] (9)

[化323]

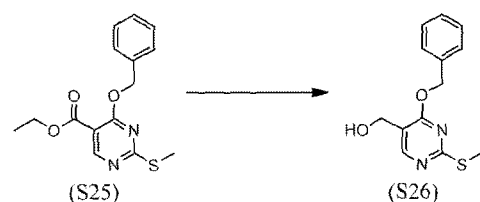


4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル5.0gのテトラヒドロフラン50mLおよびN,N-ジメチルホルムアミド5mL溶液に、氷冷下でベンジルアルコール2.66mLおよび水素化ナトリウム(60%wt)946mgを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、オイル状のエチル 4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(S25)5.37gを得た。

MS m/z (M+H) : 305.2

[0779] (10)

[化324]



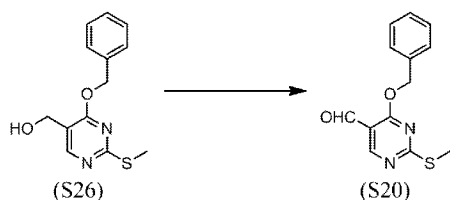
エチル 4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(S25)3.02gのテトラヒドロフラン50mL溶液に、氷冷下で水素化リチウムアルミニウム1.51gを少しずつ加え、同温度で45分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300mLおよび酢酸エチル200mLを加えた。不溶物をセライトで濾去した。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:70-30%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、オイル状の(4-(ベ

ンジルオキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - イル) メタノール (S 2 6) 818mgを得た。

MS m/z (M+H) : 263.2

[0780] (11)

[化325]

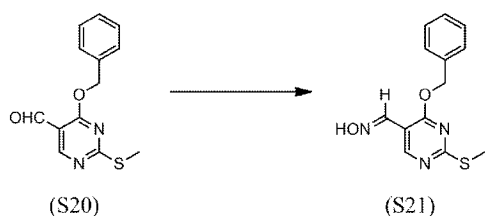


(4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - イル) メタノール (S 2 6) 818mgのトルエン30mL溶液に、室温で二酸化マンガン8.13gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、不溶物をセライト濾去した。減圧下で溶媒を留去し、オイル状の4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (S 2 0) 666mgを得た。

MS m/z (M+H) : 261.2

[0781] (12)

[化326]

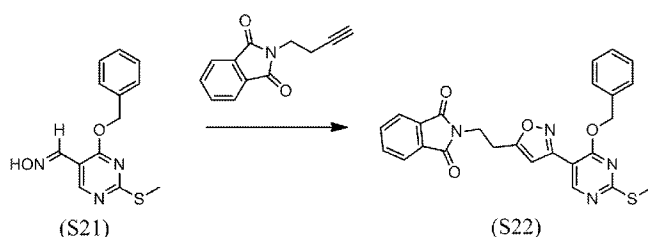


4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルバルデヒド (S 2 0) 223mgのピリジン4.0mL溶液に、室温で塩酸ヒドロキシルアミン95.8mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルバルデヒド オキシム (S 2 1) 233mgを得た。

MS m/z (M+H) : 276.2

[0782] (13)

[化327]

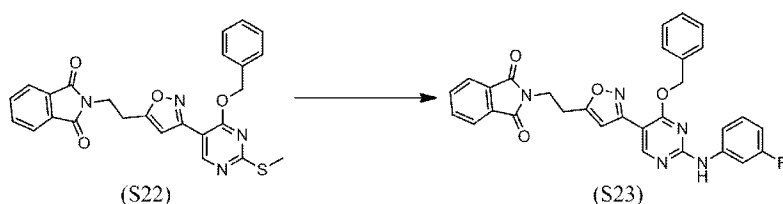


4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド オキシム (S21) 705mgのN, N-ジメチルホルムアミド6.0mL溶液に、氷冷下でピリジン20.6 μ LおよびN-クロロコハク酸イミド471mgを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、N-(3-ブチニル)フタルイミド765mgおよびトリエチルアミン603 μ Lのテトラヒドロフラン8.5mL溶液を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2-(3-(4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン (S22) 439mgを得た。

MS m/z (M+H) : 473.3

[0783] (14)

[化328]



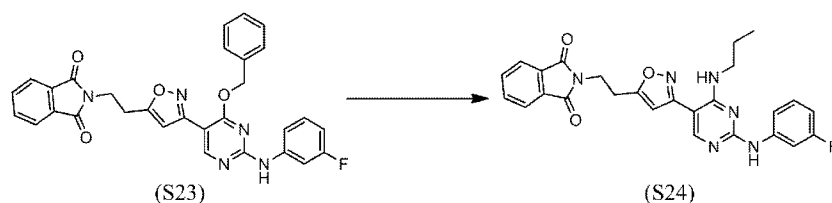
2-(2-(3-(4-(ベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-

1, 3-ジオン (S 2 2) 329mgのN-メチルピロリドン4.0mL溶液に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 (70-75wt%) 561mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた白色固体のN-メチルピロリドン4.0mL溶液に、室温で3-フルオロアニリン267 μ Lおよび(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸648mgを加え、70°Cで12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の2-(2-(3-(4-(ベンジルオキシ)-2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1, 3-ジオン (S 2 3) 235mgを得た。

MS m/z (M+H) : 536.4

[0784] (15)

[化329]

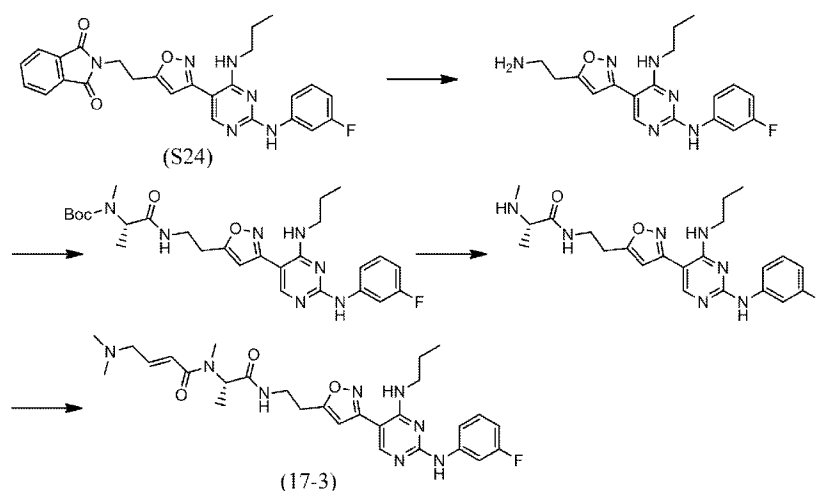


2-(2-(3-(4-(ベンジルオキシ)-2-((3-フルオロフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1, 3-ジオン (S 2 3) を用い、実施例44(4)~(6)と同様の手法により、2-(2-(3-(2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1, 3-ジオン (S 2 4) を得た。

MS m/z (M+H) : 487.5

[0785] (16)

[化330]



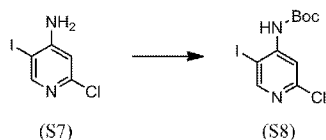
実施例35(4)～(7)と同様の手法により、2-(2-(3-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(S24)から(S,E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-(2-(3-(2-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)イソキサゾール-5-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド(17-3)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.23(1H, s), 7.97-7.89(1H, m), 7.85(1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.30-7.18(2H, m), 7.18-7.11(1H, m), 6.89(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.81-6.66(2H, m), 6.41-6.31(2H, m), 5.14(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.73-3.46(4H, m), 3.10-2.97(4H, m), 2.94(3H, s), 2.23(6H, s), 1.80-1.68(2H, m), 1.34(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.05(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0786] [実施例63]

(1)

[化331]

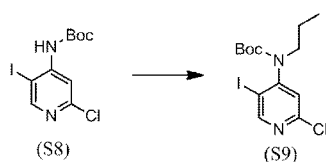


EP 2 1 0 8 6 4 1 A 1 に記載の方法に従って合成した 2-クロロ-4-アミノ-5-ヨードピリジン252mgおよび4-ジメチルアミノピリジン241mgのテトラヒドロフラン5mL溶液に、室温でトリエチルアミン208 μ L、二炭酸ジ-tert-ブチル273 μ Lを加え、同温度で1時間20分攪拌した後、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：100-60%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル）カルバマート（S8）239mgを得た。

MS m/z (M+H) : 355.0

[0787] (2)

[化332]



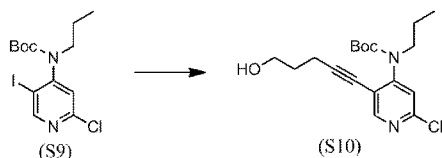
tert-ブチル（2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル）カルバマート（S8）239mgおよびヨウ化プロピル131 μ LのN-メチルピロリドン3mL溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（60%wt）80mgを加え、室温で2時間攪拌した後、50 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：100-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル（2-クロロ-5-ヨードピリジン-

4-イル) (プロピル) カルバマート (S 9) 155mgを得た。

MS m/z (M+H) : 397. 1

[0788] (3)

[化333]

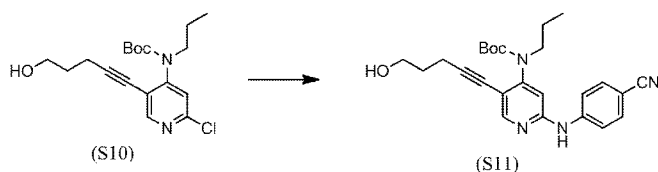


tert-ブチル (2-クロロ-5-ヨードピリジン-4-イル) (プロピル) カルバマート (S 9) 155mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド27mgおよびヨウ化銅 (I) 15mgのN, N-ジメチルホルムアミド4mL溶液に、室温でトリエチルアミン137 μ Lおよび4-ブチン-1-オール72 μ Lを加え、同温度で3時間攪拌した後、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 60-0%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-クロロ-5-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル) (プロピル) カルバマート (S 10) 88mgを得た。

MS m/z (M+H) : 353. 2

[0789] (4)

[化334]



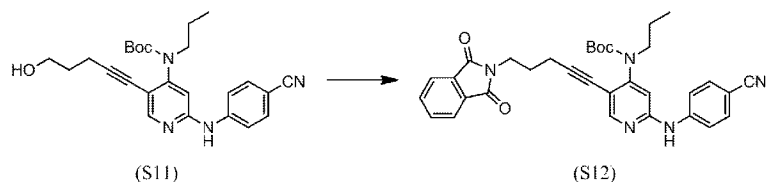
tert-ブチル (2-クロロ-5-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル) (プロピル) カルバマート (S 10) 88mg、4-アミノベンゾニトリル59mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパ

ラジウム(0)22mg、4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン29mgおよび炭酸セシウム203mgに、室温で1, 4-ジオキサン2.5mLを加え、100℃で10時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび水を加えた。不溶物をセライト濾去した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 100-30%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、tert-ブチル(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル)(プロピル)カルバマート(S11) 17mgを得た。

MS m/z (M+H) : 435, 3

[0790] (5)

[化335]

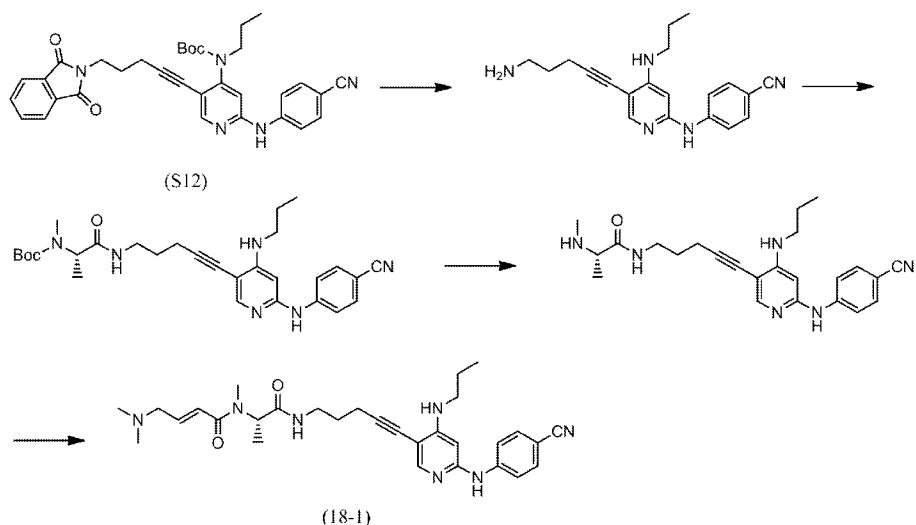


tert-ブチル (2-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-(5-ヒドロキシ-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル) (プロピル) カルバマート (S 1 1) 17mg、フタルイミド12mgおよびトリフェニルホスフィン21mgのテトラヒドロフラン1mL溶液に、氷冷下で2.2mol/mLアゾジカルボン酸ジエチルトリエン溶液36 μ Lを加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 100-40%ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、tert-ブチル (2-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル) (プロピル) カルバマート (S 1 2) 20mgを得た。

MS m/z (M+H) : 564.4

[0791] (6)

[化336]

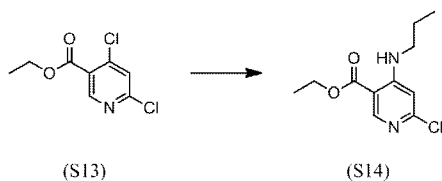


実施例35(4)～(7)と同様の手法により、tert-ブチル (2-((4-シアノフェニル)アミノ)-5-(5-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)ピリジン-4-イル) (プロピル)カルバマート (S12) から (S, E)-N-(1-((5-(6-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド (18-1) を得た。

[0792] [実施例64]

(1)

[化337]

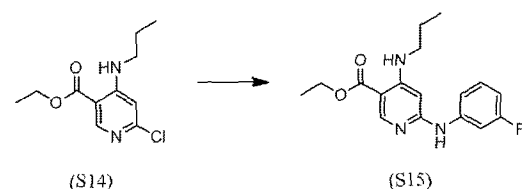


US200549419A1の記載の方法に従って合成したエチル 4,6-ジクロロニコチナート (S13) 1.0gおよびN,N-ジイソプロピルエ

チルアミン2.37mLのアセトニトリル10mL溶液に、氷冷下でプロピルアミン0.90mLを加え、同温度で30分間攪拌した後、室温で5時間30分攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90%ヘキサン／10%酢酸エチル）で精製し、エチル 6-クロロ-4-(プロピルアミノ)ニコチナート (S14) 1.1gを得た。

[0793] (2)

[化338]

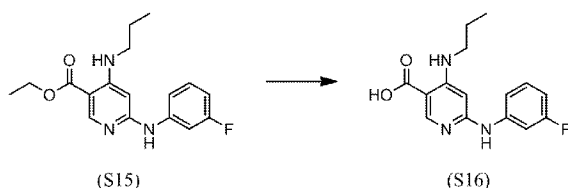


トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)80mgおよび4, 5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9'-ジメチルキサンテン100mgの1, 4-ジオキサン5mL溶液に、室温でエチル 6-クロロ-4-(プロピルアミノ)ニコチナート (S14) 210mg、3-フルオロアニリン193mgおよび炭酸セシウム565mgを加え、80～90℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。不溶物をフロリジル濾去した。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-60%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、エチル 6-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチナート (S15) 247mgを得た。

MS m/z (M+H) : 318.1

[0794] (3)

[化339]

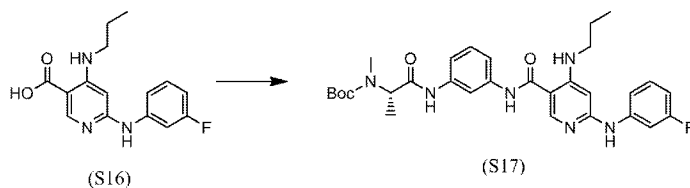


エチル 6-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチナート (S15) 247mgのエタノール3mLおよびテトラヒドロフラン1.5mL溶液に、室温で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.78mLを加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に50℃で2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液0.39mLを加え、同温度で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酸性になるまで1.0mol/L塩酸水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、減圧下で乾燥させ、6-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチン酸 (S16) 130mgを得た。

MS m/z (M+H) : 290.1

[0795] (4)

[化340]



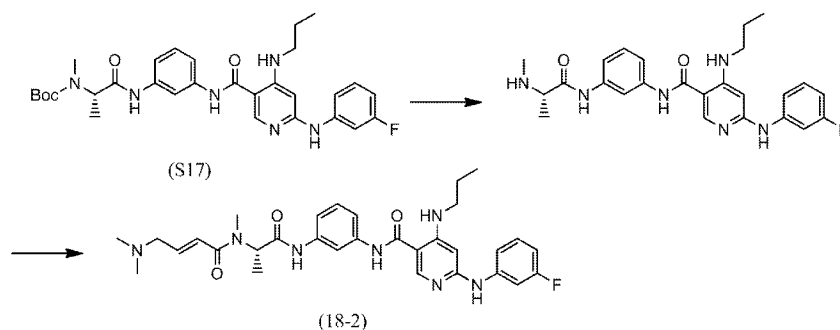
6-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチン酸 (S16) 87mg、(S)-tert-ブチル (1-((3-アミノフェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバマート (B9) 115mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩115mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物81mgのN,N-ジメチルホルムアミド2mL溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン157μLを加え、40℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。固形物を濾取し、水で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 75-35%ヘキサ

ン／酢酸エチル)で精製し、(S)-tert-ブチル (1-((3-(6-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチンアミド)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (S 17) 123mgを得た。

MS m/z (M+H) : 565.3

[0796] (5)

[化341]



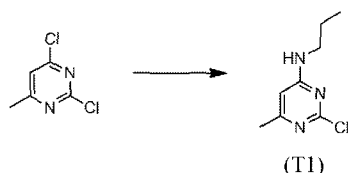
実施例35(6)～(7)と同様の手法により、(S)-tert-ブチル (1-((3-(6-(3-(6-(3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチンアミド)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル)カルバマート (S 17) から (S, E)-N-(3-(2-(4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド)プロパンアミド)フェニル)-6-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ニコチンアミド (18-2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.73(1H, s), 8.31(1H, s), 8.13(1H, brs), 7.82(1H, s), 7.72(1H, s), 7.38-7.16(5H, m), 7.06-6.94(2H, m), 6.79-6.72(1H, m), 6.66(1H, s), 6.43(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.03(1H, s), 5.31(1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.14-3.04(4H, m), 3.02(3H, s), 2.27(6H, s), 1.72-1.64(2H, m), 1.43(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0797] [実施例65]

(1)

[化342]

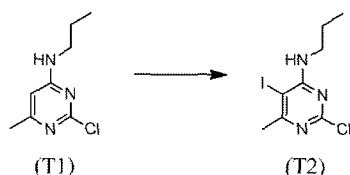


2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン1.00gのジメチルスルホキシド10 mL溶液に、室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.07mLおよびプロピルアミン0.51mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に室温でN, N-ジイソプロピルエチルアミン1.07mLおよびプロピルアミン0.51mLを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-70%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-クロロ-6-メチル-N-プロピルピリミジン-4-アミン（T1）776mgを得た。

MS m/z (M+H) : 186.1、188.1

[0798] (2)

[化343]



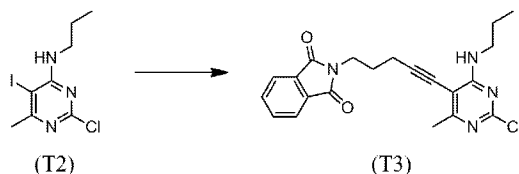
2-クロロ-6-メチル-N-プロピルピリミジン-4-アミン（T1）200mgの酢酸4mL懸濁液に、室温でN-ヨードコハク酸イミド485mgを加え、80℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-75%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、2-クロロ-5-ヨード-6-メチル-N-プロピルピリミジン-4-

アミン (T2) 252mgで得た。

MS m/z (M+H) : 312.0、314.0

[0799] (3)

[化344]

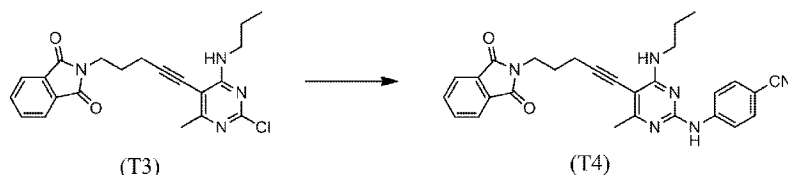


2-クロロ-5-ヨード-6-メチル-N-プロピルピリミジン-4-アミン (T2) 150mgのN, N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でN-(4-ペンチニル)フタルイミド133mg、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド34mg、ヨウ化銅(I) 18mgおよびトリエチルアミン334 μ Lを加え、窒素雰囲気下、45℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液を併せ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 90-70%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、2-(5-(2-クロロ-4-メチル-6-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (T3) 131mgを得た。

MS m/z (M+H) : 397.2、399.2

[0800] (4)

[化345]



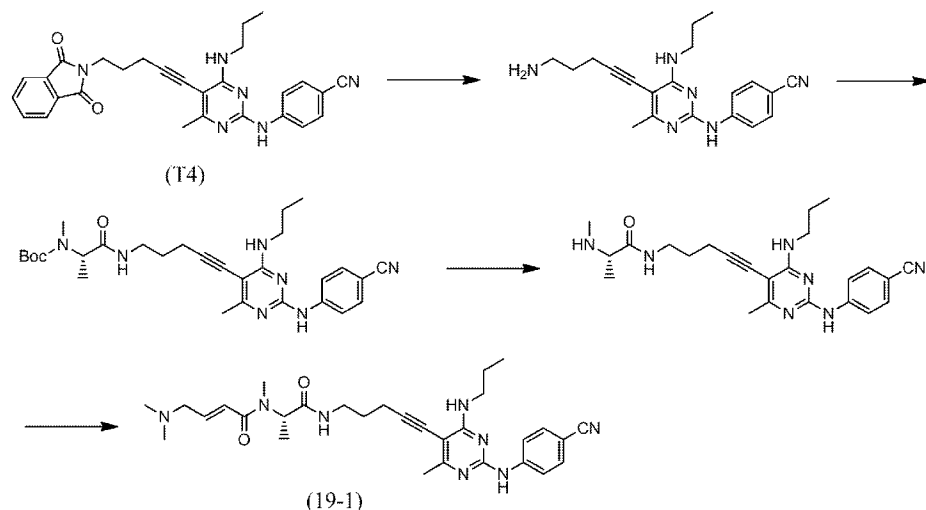
2-(5-(2-クロロ-4-メチル-6-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (T3) 65mgの1, 4-ジオキサン3mL溶液に、室温で4-アミノベンゾニ

トリル29mg、炭酸セシウム133mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)30mgおよび4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン38mgを加え、反応容器を密閉した後、マイクロウェーブ反応装置を用いて160℃で20分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 90-50%ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、淡黄色固体の4-((5-(5-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-メチル-6-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(T4)72mgを得た。

MS m/z (M+H) : 479.3

[0801] (5)

[化346]



4-((5-(5-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-1-ペンチン-1-イル)-4-メチル-6-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(T4)を用い、実施例35(4)~(7)と同様の手法により、(S, E)-N-(1-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-メチル-6-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド

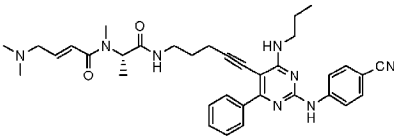
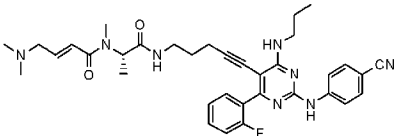
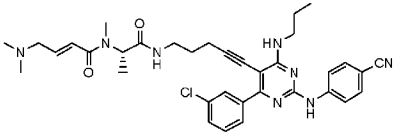
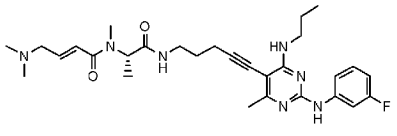
(19-1) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.55(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21(1H, s), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60-6.50(1H, m), 6.43(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32-6.22(1H, m), 5.19(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54-3.39(4H, m), 3.14-3.07(2H, m), 3.00(3H, s), 2.49(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.37(3H, s), 2.27(6H, s), 1.82-1.62(4H, m), 1.36(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0802] (6)

実施例65(1)～(5)と同様の手法により、化合物(19-2)～(19-5)を得た。

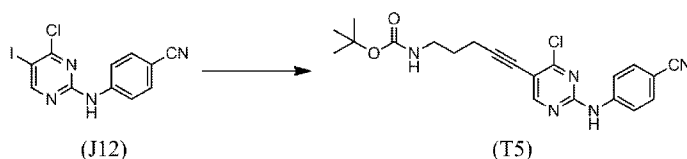
[0803] [表217]

化合物番号	構造	物性データ
19-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.98-7.85(2H, m), 7.80(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.56(2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.48-7.33(3H, m), 7.32(1H, s), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.54-6.34(2H, m), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.59-3.49(2H, m), 3.42-3.28(2H, m), 3.10(2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99(3H, s), 2.41(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27(6H, s), 1.87-1.62(4H, m), 1.36(3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.03(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
19-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.78(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.57-7.48(1H, m), 7.56(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45-7.35(1H, m), 7.33-7.08(3H, m), 6.94(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.50-6.36(3H, m), 5.16(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.59-3.49(2H, m), 3.30-3.22(2H, m), 3.13-3.08(2H, m), 2.98(3H, s), 2.36-2.28(2H, m), 2.27(6H, s), 1.83-1.54(4H, m), 1.35(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.03(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
19-4		MS m/z (M+H): 641.4, 643.4
19-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.86(1H, dt, $J=12.2, 2.3\text{Hz}$), 7.24-7.15(1H, m), 7.10-7.04(1H, m), 7.02-6.88(2H, m), 6.70-6.60(1H, m), 6.60-6.47(1H, m), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.22-6.07(1H, m), 5.24-5.12(1H, m), 3.55-3.37(4H, m), 3.13-3.08(2H, m), 2.99(3H, s), 2.53-2.45(2H, m), 2.36(3H, s), 2.27(6H, s), 1.80-1.64(4H, m), 1.36(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0804] [実施例 6 6]

(1)

[化347]

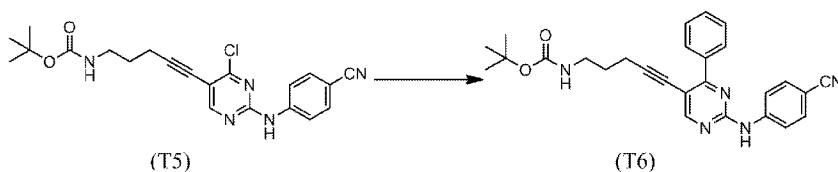


4-((4-クロロ-5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゾニトリル(J12) 100mgおよびtert-ブチル (4-ペンチニル)カルバマート77mgのN,N-ジメチルホルムアミド3mL溶液に、室温でビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド20mg、トリエチルアミン195 μ Lおよびヨウ化銅(I) 11mgを加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をヘキサン:酢酸エチル=5:1で洗浄後、風乾させ、淡黄色固体のtert-ブチル (5-(4-クロロ-2-((4-シアノフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート(T5) 73mgを得た。

MS m/z (M+H): 412.4, 414.2

[0805] (2)

[化348]



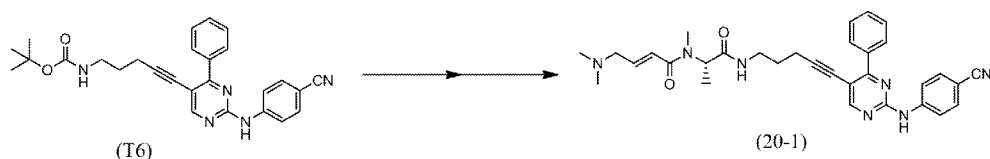
tert-ブチル (5-(4-クロロ-2-((4-シアノフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート(T5) 30mgの1,4-ジオキサン146 μ L溶液に室温で1.0mol/L炭酸ナトリウム水溶液146 μ L、フェニルボロン酸10mg、トリフェニルホスフィン2mgおよび酢酸パラジウム(II) 1mgを加え、60 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。反応混合物を室

温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-55%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、*tert*-ブチル（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-フェニルピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）カルバマート（T6）31mgを得た。

MS m/z (M+H) : 454.3

[0806] (3)

[化349]



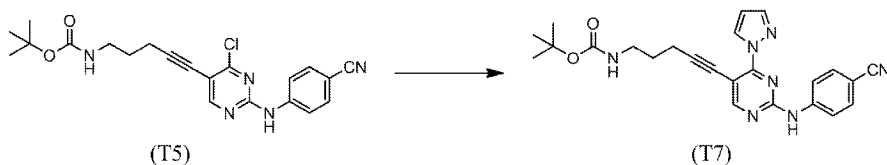
実施例54(4)～(6)および実施例35(7)と同様の手法により、*tert*-ブチル（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-フェニルピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）カルバマート（T6）から（S，E）-N-（1-（（5-（2-（（4-シアノフェニル）アミノ）-4-フェニルピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）-4-（ジメチルアミノ）-N-メチル-2-ブテンアミド（20-1）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.57(1H, s), 8.12-8.05(2H, m), 7.83(2H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 7.55-7.45(4H, m), 6.93(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.55-6.45(1H, m), 6.42(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.16(1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.40-3.17(2H, m), 3.13-3.06(2H, m), 2.98(3H, s), 2.41(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26(6H, s), 1.82-1.68(2H, m), 1.35(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

[0807] [実施例67]

(1)

[化350]

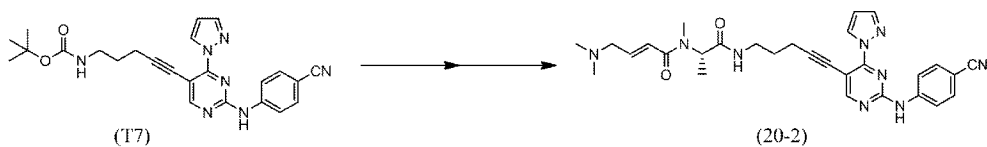


tert-ブチル (5-(4-クロロ-2-((4-シアノフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート (T5) 30mgおよびピラゾール7mgのN-メチルピロリドン1mL溶液に、室温で炭酸セシウム71mgを加え、60℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：90-40%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、tert-ブチル (5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート (T7) 20mgを得た。

MS m/z (M+H) : 444.3

[0808] (2)

[化351]



実施例54(4)～(6)および実施例35(7)と同様の手法により、tert-ブチル (5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート (T7) から (S, E)-N-(1-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-((1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテ

ンアミド (20-2) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67–8.60 (2H, m), 7.88–7.83 (1H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62–7.59 (1H, m), 6.89 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.80–6.67 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.6, 1.0\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.54–3.32 (2H, m), 3.07 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.93–1.72 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$).

[0809] [実施例 68]

tert-ブチル (5-(4-クロロ-2-((4-シアノフェニル)アミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)カルバマート (T5) を用い、実施例 67 と同様の手法により、化合物 (20-3) および (20-4) を得た。

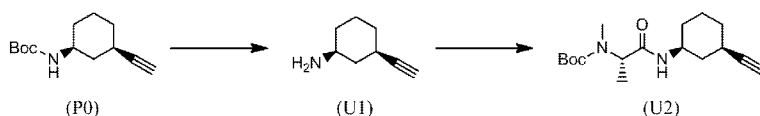
[0810] [表218]

化合物番号	構造	物性データ
20-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.73 (1H, s), 8.03 (2H, s), 7.84 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.70–7.62 (1H, m), 7.65 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68–6.57 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.17 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.54–3.33 (2H, m), 3.08 (2H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.50 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.25 (6H, s), 1.88–1.75 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$).
20-4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.79 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.69–7.60 (3H, m), 7.00–6.83 (1H, m), 6.70–6.60 (1H, m), 6.40 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.16 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.51–3.28 (2H, m), 3.12–3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.90–1.75 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$).

[0811] [実施例 69]

(1)

[化352]



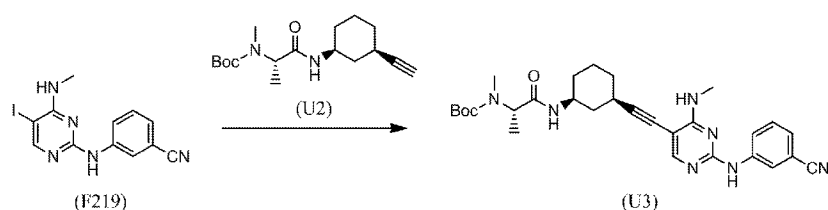
tert-ブチル ((1S, 3R)-3-エチニルシクロヘキシル)カル

ルバマート（P O）1.4gに室温で4.0mol/L塩酸－1，4－ジオキサン溶液30mLを加え、室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、白色固体の（1 S，3 R）－3－エチニルシクロヘキサンアミン（U 1）塩酸塩を得た。

得られた（1 S，3 R）－3－エチニルシクロヘキサンアミン（U 1）塩酸塩、N－B o c－N－メチル－L－アラニン1.9g、1－エチル－3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩1.8gおよび1－ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物1.28gに、氷冷下でN，N－ジメチルホルムアミド16mLおよびN，N－ジイソプロピルエチルアミン5.4mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層および抽出液を併せ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：88-50%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、オイル状のt e r t－ブチル（（S）－1－（（（1 S，3 R）－3－エチニルシクロヘキシル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（U 2）2.0gを得た。

[0812]（2）

[化353]



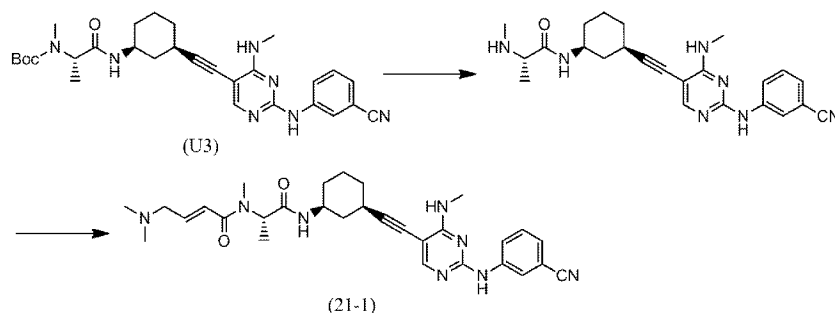
3－（（5－ヨード－4－（メチルアミノ）ピリミジン－2－イル）アミノ）ベンゾニトリル（F 2 1 9）30mg、t e r t－ブチル（（S）－1－（（（1 S，3 R）－3－エチニルシクロヘキシル）アミノ）－1－オキソプロパン－2－イル）（メチル）カルバマート（U 2）39.5mg、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド5.96mgおよびヨウ化銅（

1) 3.24mgに、室温でN, N-ジメチルホルムアミド1mLおよびトリエチルアミン59 μ Lを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：84-25%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、淡黄色固体のtert-ブチル（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（3-シアノフェニル）アミノ）-4-（メチルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（U3）27.4mgを得た。

MS m/z (M+H) : 532.4

[0813] (3)

[化354]



tert-ブチル（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（3-シアノフェニル）アミノ）-4-（メチルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（U3）を用い、実施例35（6）～（7）と同様の手法により、（E）-N-（（S）-1-（（（1S, 3R）-3-（（2-（（3-シアノフェニル）アミノ）-4-（メチルアミノ）ピリミジン-5-イル）エチニル）シクロヘキシル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）-4-（ジメチルアミノ）-N-メチル-2-ブテンアミド（21-1）を得た。

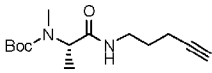
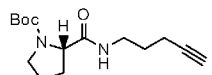
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.33(1H, s), 7.97(1H, s), 7.66-7.61(1H, m), 7.40-7.32(2H, m),

7.27–7.21 (1H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.43–6.35 (1H, m), 5.50–5.43 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.77–3.68 (1H, m), 3.13 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 3.10 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 2.98 (3H, s), 2.66–2.56 (1H, m), 2.43–2.27 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.07–1.98 (1H, m), 1.88–1.78 (2H, m), 1.44–1.24 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.14–1.04 (1H, m).

[0814] (4)

実施例 69 (1) と同様の手法により、中間体 (U4) および (U5) を得た。

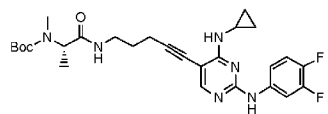
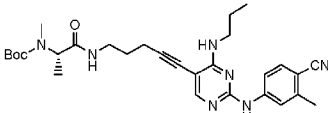
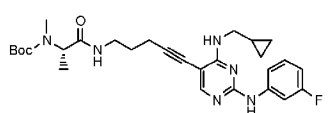
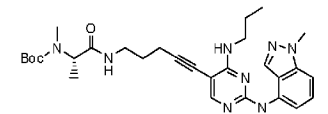
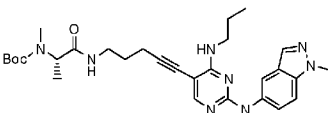
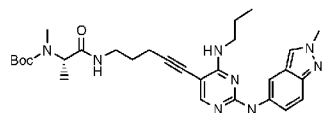
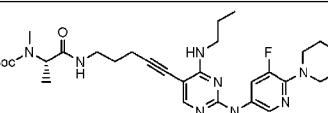
[表219]

化合物 番号	構造	物性データ
U4		—
U5		—

[0815] (5)

実施例 69 (2) と同様の手法により、中間体 (U6) ~ (U56) を得た。

[表220]

化合物 番号	構造	物性データ
U6		MS m/z (M+H) : 529.4
U7		MS m/z (M+H) : 534.3
U8		MS m/z (M+H) : 525.2
U9		MS m/z (M+H) : 549.4
U10		MS m/z (M+H) : 549.4
U11		MS m/z (M+H) : 549.4
U12		MS m/z (M+H) : 599.5

[0816]

[表221]

化合物 番号	構造	物性データ
U13		MS m/z (M+H) : 549.4
U14		MS m/z (M+H) : 549.4
U15		MS m/z (M+H) : 549.5
U16		MS m/z (M+H) : 532.4
U17		MS m/z (M+H) : 561.4
U18		MS m/z (M+H) : 543.4
U19		MS m/z (M+H) : 552.4
U20		MS m/z (M+H) : 576.4
U21		MS m/z (M+H) : 510.4

[0817]

[表222]

化合物 番号	構造	物性データ
U22		MS m/z (M+H) : 524.4
U23		MS m/z (M+H) : 540.4
U24		MS m/z (M+H) : 547.4
U25		MS m/z (M+H) : 554.4
U26		MS m/z (M+H) : 561.4
U27		MS m/z (M+H) : 554.4
U28		MS m/z (M+H) : 607.4
U29		MS m/z (M+H) : 607.4
U30		MS m/z (M+H) : 607.4

[0818]

[表223]

化合物 番号	構造	物性データ
U31		MS m/z (M+H) : 607.4
U32		MS m/z (M+H) : 539.4
U33		MS m/z (M+H) : 546.4
U34		MS m/z (M+H) : 551.4
U35		MS m/z (M+H) : 553.4
U36		MS m/z (M+H) : 560.4
U37		MS m/z (M+H) : 555.4
U38		MS m/z (M+H) : 520.4
U39		—

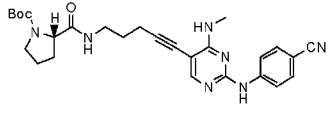
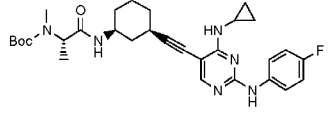
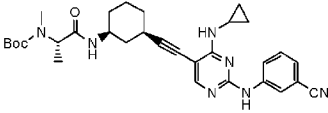
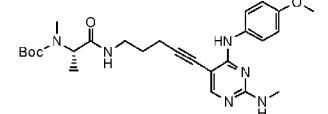
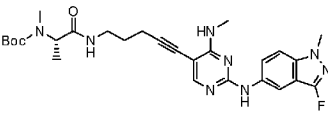
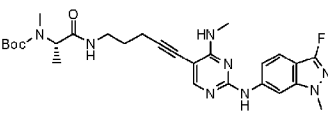
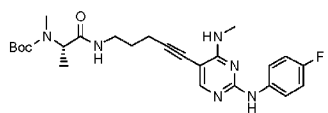
[0819]

[表224]

化合物 番号	構造	物性データ
U40		MS m/z (M+H) : 473.4
U41		MS m/z (M+H) : 537.4
U42		MS m/z (M+H) : 525.4
U43		MS m/z (M+H) : 525.4
U44		MS m/z (M-H) : 519.5
U45		MS m/z (M+H) : 553.5
U46		MS m/z (M+H) : 525.4
U47		MS m/z (M+H) : 527.4
U48		MS m/z (M+H) : 497.4
U49		MS m/z (M-H) : 539.4

[0820]

[表225]

化合物 番号	構造	物性データ
U50		MS m/z (M+H) : 504.4
U51		MS m/z (M+H) : 551.5
U52		MS m/z (M+H) : 558.5
U53		MS m/z (M+H) : 497.4
U54		MS m/z (M+H) : 539.5
U55		MS m/z (M+H) : 539.5
U56		MS m/z (M+H) : 485.4

[0821] (6)

実施例69(3)と同様の手法により、化合物(21-2)～(21-52)を得た。

[0822]

[表226]

化合物 番号	構造	物性データ
21-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.24 (1H, ddd, $J=13.8, 7.2, 2.4\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 7.12-6.88 (4H, m), 6.57-6.48 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.29 (1H, s), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.42 (2H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 3.11 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.90-2.80 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.80-1.68 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.95-0.85 (2H, m), 0.79-0.68 (2H, m).
21-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.57-7.46 (2H, m), 7.17 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.57-6.48 (1H, m), 6.47-6.34 (2H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.55-3.38 (4H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.80-1.67 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
21-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.79 (1H, dt, $J=11.9, 2.0\text{Hz}$), 7.35-7.07 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.67 (1H, dt, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.62-6.52 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 6.32-6.20 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.50-3.36 (4H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83-1.70 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01-0.83 (1H, m), 0.59-0.49 (2H, m), 0.37-0.28 (2H, m).
21-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.09-7.99 (3H, m), 7.41-7.32 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, dt, $J=14.9, 5.9\text{Hz}$), 6.57-6.48 (1H, m), 6.47-6.38 (1H, m), 6.29-6.21 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.07 (3H, s), 3.58-3.40 (4H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.50-2.40 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.82-1.63 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

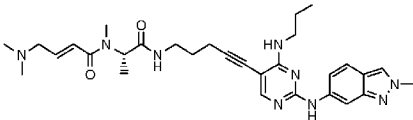
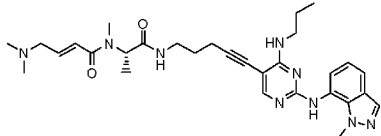
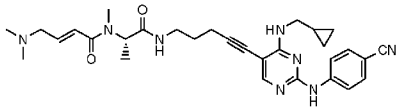
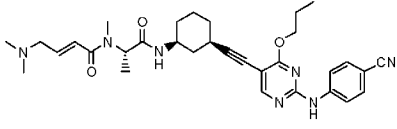
[0823]

[表227]

化合物 番号	構造	物性データ
21-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.15 (1\text{H}, \text{d}, J=1.7\text{Hz}), 7.97 (1\text{H}, \text{s}), 7.90 (1\text{H}, \text{s}), 7.44 (1\text{H}, \text{dd}, J=6.9, 2.0\text{Hz}), 7.32 (1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.09\text{--}7.02 (1\text{H}, \text{m}), 6.94 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.59\text{--}6.49 (1\text{H}, \text{m}), 6.42 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.23\text{--}6.12 (1\text{H}, \text{m}), 5.19 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 4.06 (3\text{H}, \text{s}), 3.45\text{--}3.38 (4\text{H}, \text{m}), 3.13\text{--}3.06 (2\text{H}, \text{m}), 2.99 (3\text{H}, \text{s}), 2.50\text{--}2.39 (2\text{H}, \text{m}), 2.27 (6\text{H}, \text{s}), 1.85\text{--}1.65 (4\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 1.01 (3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$
21-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.14 (1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.97 (1\text{H}, \text{s}), 7.78 (1\text{H}, \text{s}), 7.61 (1\text{H}, \text{d}, J=9.2\text{Hz}), 7.24 (1\text{H}, \text{dd}, J=9.2, 2.0\text{Hz}), 7.02\text{--}6.87 (2\text{H}, \text{m}), 6.58\text{--}6.48 (1\text{H}, \text{m}), 6.42 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.20\text{--}6.11 (1\text{H}, \text{m}), 5.19 (1\text{H}, \text{q}, J=7.2\text{Hz}), 4.19 (3\text{H}, \text{s}), 3.55\text{--}3.37 (4\text{H}, \text{m}), 3.13\text{--}3.07 (2\text{H}, \text{m}), 2.99 (3\text{H}, \text{s}), 2.50\text{--}2.37 (2\text{H}, \text{m}), 2.27 (6\text{H}, \text{s}), 1.80\text{--}1.65 (4\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.01 (3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$
21-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.18 (1\text{H}, \text{dd}, J=15.0, 2.0\text{Hz}), 7.99 (1\text{H}, \text{d}, J=2.0\text{Hz}), 7.95 (1\text{H}, \text{s}), 7.74\text{--}7.61 (1\text{H}, \text{m}), 6.94 (1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.68\text{--}6.54 (1\text{H}, \text{m}), 6.43 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.35\text{--}6.25 (1\text{H}, \text{m}), 5.19 (1\text{H}, \text{q}, J=7.0\text{Hz}), 3.90\text{--}3.81 (4\text{H}, \text{m}), 3.52\text{--}3.40 (4\text{H}, \text{m}), 3.40\text{--}3.32 (4\text{H}, \text{m}), 3.14\text{--}3.06 (2\text{H}, \text{m}), 3.00 (3\text{H}, \text{s}), 2.50\text{--}2.38 (2\text{H}, \text{m}), 2.27 (6\text{H}, \text{s}), 1.82\text{--}1.63 (4\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 0.99 (3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$
21-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.31 (1\text{H}, \text{s}), 8.01 (1\text{H}, \text{s}), 7.87 (1\text{H}, \text{s}), 7.58 (1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz}), 7.35\text{--}7.28 (1\text{H}, \text{m}), 7.01\text{--}6.87 (2\text{H}, \text{m}), 6.62\text{--}6.51 (1\text{H}, \text{m}), 6.43 (1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.30\text{--}6.20 (1\text{H}, \text{m}), 5.20 (1\text{H}, \text{q}, J=6.9\text{Hz}), 4.04 (3\text{H}, \text{s}), 3.65\text{--}3.54 (2\text{H}, \text{m}), 3.50\text{--}3.39 (2\text{H}, \text{m}), 3.13\text{--}3.06 (2\text{H}, \text{m}), 3.00 (3\text{H}, \text{s}), 2.45 (2\text{H}, \text{t}, J=6.6\text{Hz}), 2.27 (6\text{H}, \text{s}), 1.84\text{--}1.68 (4\text{H}, \text{m}), 1.36 (3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.01 (3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$

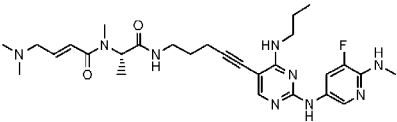
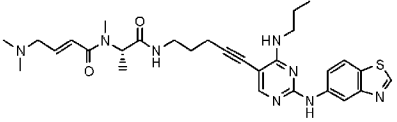
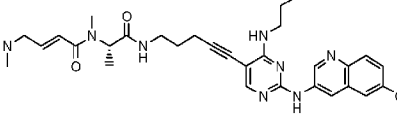
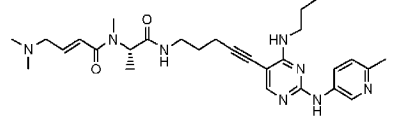
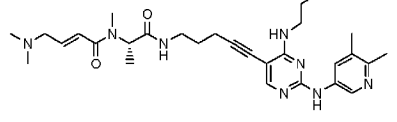
[0824]

[表228]

化合物 番号	構造	物性データ
21-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.18 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.16–7.07 (2H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60–6.48 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.17–6.04 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.17 (3H, s), 3.60–3.50 (2H, m), 3.48–3.38 (2H, m), 3.12–3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83–1.66 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-11		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$), 6.98–6.86 (2H, m), 6.57–6.46 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.17–6.06 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.13 (3H, s), 3.47–3.35 (2H, m), 3.22–3.12 (2H, m), 3.12–3.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.41 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.26 (6H, s), 1.78–1.66 (2H, m), 1.50–1.37 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.75 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-12		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.64–7.52 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.65–6.56 (1H, m), 6.48–6.36 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.51–3.36 (4H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.83–1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.29–1.16 (1H, m), 0.60–0.50 (2H, m), 0.37–0.27 (2H, m).
21-13		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.22 (1H, s), 7.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30–7.27 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.31–6.24 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.35 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.78–3.70 (1H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.65–2.56 (1H, m), 2.32–2.26 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.04–1.96 (1H, m), 1.93–1.82 (2H, m), 1.86–1.78 (2H, m), 1.48–1.25 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.14–1.05 (1H, m), 1.09 (3H, t, $J=8.9\text{Hz}$).

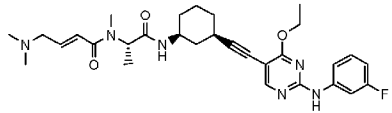
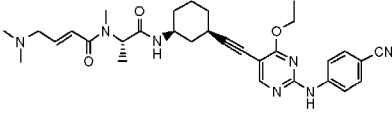
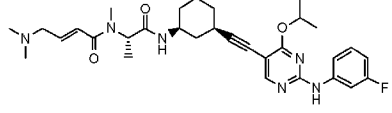
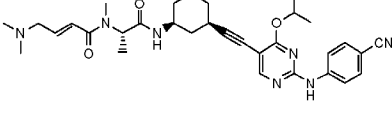
[0825]

[表229]

化合物 番号	構造	物性データ
21-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98-7.85 (3H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.80-6.73 (1H, m), 6.56-6.46 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.22-6.12 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.47-4.35 (1H, m), 3.52-3.37 (4H, m), 3.15-3.06 (2H, m), 3.03 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.58 (4H, m), 1.35 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
21-15		MS m/z ($M+H$) : 563.4
21-16		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.75-8.68 (2H, m), 8.02 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.34-7.27 (1H, m), 7.21 (1H, dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60-6.48 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.42-6.32 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.62-3.51 (2H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 3.13-3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.68 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.05 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-17		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.62 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$), 7.95 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.99-6.93 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.57-6.47 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.25-6.15 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.53-3.38 (4H, m), 3.14-3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.62 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-18		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.45 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00-6.87 (2H, m), 6.58-6.47 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.25-6.15 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.57-3.38 (4H, m), 3.12-3.07 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.52-2.38 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.27 (6H, s), 1.83-1.63 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0826]

[表230]

化合物 番号	構造	物性データ
21-19		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.20 (1H, s), 7.72-7.65 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 7.12-7.09 (1H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.72 (1H, td, J=8.1, 2.2 Hz), 6.41 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.28-6.23 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.47 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.78-3.72 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.97 (3H, s), 2.65-2.57 (1H, m), 2.32-2.26 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.06-1.96 (1H, m), 1.88-1.77 (2H, m), 1.46 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.37-1.26 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.14-1.04 (1H, m).
21-20		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.23 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.31 (1H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.41 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.32-6.25 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.0 Hz), 4.46 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.78-3.70 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.97 (3H, s), 2.65-2.58 (1H, m), 2.34-2.26 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.05-1.96 (1H, m), 1.87-1.78 (2H, m), 1.47 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38-1.25 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.14-1.04 (1H, m).
21-21		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.18 (1H, s), 7.72-7.65 (1H, m), 7.28-7.19 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 7.13-7.08 (1H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.72 (1H, td, J=8.3, 2.2 Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.29-6.21 (1H, m), 5.38-5.30 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.78-3.70 (1H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.97 (3H, s), 2.64-2.56 (1H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.06-1.96 (1H, m), 1.86-1.74 (2H, m), 1.43 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.39-1.25 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.14-1.04 (1H, m).
21-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.21 (1H, s), 7.73 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.41 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.30-6.23 (1H, m), 5.37-5.28 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.79-3.69 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.97 (3H, s), 2.64-2.57 (1H, m), 2.32-2.26 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.95 (1H, m), 1.87-1.77 (2H, m), 1.43 (6H, d, J=5.9 Hz), 1.39-1.31 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.14-1.04 (1H, m).

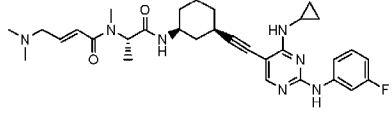
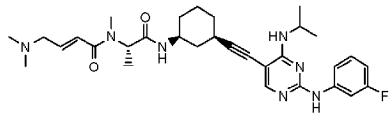
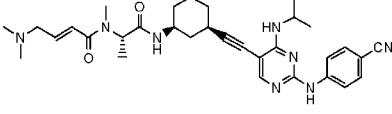
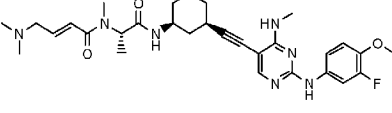
[0827]

[表231]

化合物 番号	構造	物性データ
21-23		MS m/z (M+H) : 618.5
21-24		MS m/z (M+H) : 618.5
21-25		MS m/z (M+H) : 618.5
21-26		—
21-27		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 7.96(1H, s), 7.82-7.74(1H, m), 7.31-7.25(1H, m), 7.27-7.21(1H, m), 7.14-7.09(1H, m), 6.93(1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.72-6.64(1H, m), 6.43(1H, d, J=15.2Hz), 6.37-6.31(1H, m), 5.43-5.35(1H, m), 5.16(1H, q, J=7.0Hz), 3.78-3.68(1H, m), 3.61-3.50(2H, m), 3.12(2H, d, J=5.9Hz), 2.98(3H, s), 2.66-2.57(1H, m), 2.34-2.27(1H, m), 2.29(6H, s), 2.07-1.95(1H, m), 1.88-1.78(2H, m), 1.41-1.27(3H, m), 1.33(3H, t, J=6.3Hz), 1.32(3H, d, J=7.0Hz), 1.16-1.05(1H, m).
21-28		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 7.98(1H, s), 7.77(2H, d, J=8.6Hz), 7.62-7.57(1H, m), 7.57(2H, d, J=8.6Hz), 6.93(1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.49(1H, d, J=15.2Hz), 6.40-6.35(1H, m), 5.47-5.41(1H, m), 5.15(1H, q, J=7.0Hz), 3.78-3.70(1H, m), 3.59-3.49(2H, m), 3.18(2H, d, J=5.9Hz), 3.01(3H, s), 2.68-2.58(1H, m), 2.36-2.28(1H, m), 2.34(6H, s), 2.08-1.96(1H, m), 1.89-1.77(2H, m), 1.47-1.24(3H, m), 1.31(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(3H, d, J=7.0Hz), 1.15-1.05(1H, m).

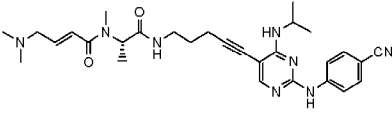
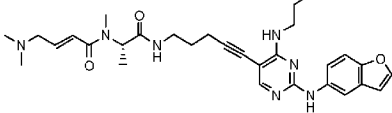
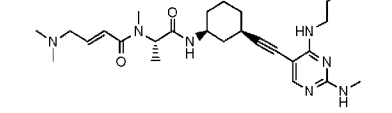
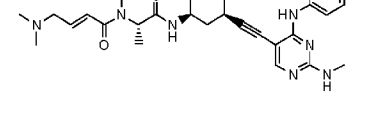
[0828]

[表232]

化合物 番号	構造	物性データ
21-29		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.15-8.08 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.37-7.33 (1H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, td, $J=8.3, 2.2\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35-6.28 (1H, m), 5.61-5.57 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.78-3.68 (1H, m), 3.21 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.67-2.56 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.36-2.26 (1H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.87-1.79 (2H, m), 1.47-1.28 (3H, m), 1.35 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.14-1.05 (1H, m), 0.98-0.88 (2H, m), 0.70-0.63 (2H, m).
21-30		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.82-7.74 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.68 (1H, td, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35-6.28 (1H, m), 5.25-5.18 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.34-4.23 (1H, m), 3.79-3.69 (1H, m), 3.21 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.68-2.58 (1H, m), 2.38-2.27 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.89-1.77 (2H, m), 1.47-1.24 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.30 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15-1.05 (1H, m).
21-31		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.97 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66-7.63 (1H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.41-6.35 (1H, m), 5.29-5.24 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.32-4.20 (1H, m), 3.79-3.70 (1H, m), 3.19 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.66-2.58 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 2.34 (6H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.88-1.79 (2H, m), 1.47-1.27 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.31 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.14-1.04 (1H, m).
21-32		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.94 (1H, s), 7.77-7.70 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 7.09-7.03 (1H, m), 6.97-6.87 (1H, m), 6.94-6.85 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.37-6.30 (1H, m), 5.43-5.35 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.76-3.67 (1H, m), 3.12 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.07 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.64-2.56 (1H, m), 2.43-2.29 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.09-1.98 (1H, m), 1.90-1.78 (2H, m), 1.43-1.24 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.15-1.02 (1H, m).

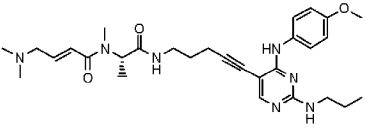
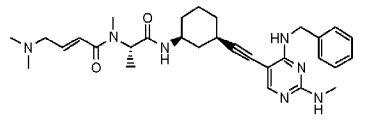
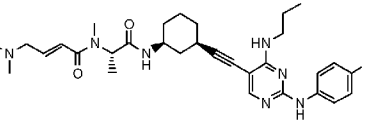
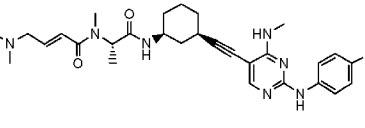
[0829]

[表233]

化合物 番号	構造	物性データ
21-33		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.98 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 7.49-7.46 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.59-6.54 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=15.2Hz), 5.88-5.83 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 4.38-4.28 (1H, m), 3.46-3.39 (2H, m), 3.12 (2H, d, J=5.9Hz), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, J=6.9Hz), 2.29 (6H, s), 1.80-1.72 (2H, m), 1.36 (3H, d, J=7.0Hz), 1.32 (6H, d, J=6.6Hz).
21-34		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.02 (1H, d, J=1.3Hz), 7.95 (1H, t, J=2.3Hz), 7.59 (1H, d, J=2.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=2.6Hz), 6.93 (1H, dt, J=15.1, 6.0Hz), 6.79 (1H, s), 6.71 (1H, brs), 6.42 (1H, d, J=15.1Hz), 6.17 (1H, t, J=5.9Hz), 5.19 (1H, q, J=7.2Hz), 3.54-3.37 (4H, m), 3.10 (2H, d, J=6.0Hz), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.6Hz), 2.26 (6H, s), 1.82-1.62 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=7.2Hz), 0.99 (3H, t, J=7.3Hz).
21-35		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.87 (1H, s), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.41 (1H, d, J=15.2Hz), 6.25 (1H, d, J=7.9Hz), 5.32-5.20 (1H, m), 5.15 (1H, q, J=7.0Hz), 4.88-4.77 (1H, m), 3.81-3.63 (1H, m), 3.47-3.34 (2H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 3.02-2.90 (6H, m), 2.67-2.53 (1H, m), 2.33-2.19 (7H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.89-1.74 (2H, m), 1.70-1.57 (2H, m), 1.40-1.18 (6H, m), 1.14-1.02 (1H, m), 0.97 (3H, t, J=7.6Hz).
21-36		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.54 (2H, d, J=8.6Hz), 7.05 (1H, s), 6.98-6.84 (3H, m), 6.41 (1H, d, J=15.2Hz), 6.31 (1H, d, J=7.3Hz), 5.15 (1H, q, J=7.0Hz), 5.08-4.96 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.80-3.68 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=5.3Hz), 3.01-2.92 (6H, m), 2.72-2.59 (1H, m), 2.39-2.17 (7H, m), 2.10-1.77 (3H, m), 1.48-1.25 (6H, m), 1.18-1.02 (1H, m).
21-37		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.03 (1H, s), 7.67-7.55 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.09-6.99 (2H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.31 (1H, d, J=7.9Hz), 5.15 (1H, q, J=7.0Hz), 5.10-5.00 (1H, m), 3.87-3.68 (1H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 3.02-2.91 (6H, m), 2.72-2.58 (1H, m), 2.42-2.23 (7H, m), 2.12-1.75 (3H, m), 1.51-1.20 (6H, m), 1.18-1.04 (1H, m).

[0830]

[表234]

化合物 番号	構造	物性データ
21-38		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.66-7.53 (3 H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 6.6Hz), 6.87 (2H, d, J=9.2Hz), 6.56-6.47 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.2Hz), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 5.04-4.93 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.50-3.38 (2H, m), 3.37-3.26 (2H, m), 3.09 (2H, d, J=6.6Hz), 2.97 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=6.6Hz), 2.26 (6H, s), 1.84-1.69 (2H, m), 1.63-1.51 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 0.96 (3H, t, J=7.6Hz).
21-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.91 (1H, s), 7.41-7.22 (5 H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.40 (1H, d, J=15.2Hz), 6.25 (1H, d, J=7.9Hz), 5.66-5.55 (1H, m), 5.13 (1H, q, J=7.0Hz), 5.02-4.89 (1H, m), 4.72-4.64 (2H, m), 3.81-3.62 (1H, m), 3.10 (2H, d, J=5.9Hz), 3.03-2.85 (6H, m), 2.66-2.48 (1H, m), 2.32-2.16 (7H, m), 2.12-1.70 (3H, m), 1.45-1.16 (6H, m), 1.14-0.85 (1H, m).
21-40		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.94 (1H, s), 7.59-7.53 (2 H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 7.04-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.37-6.31 (1H, m), 5.47-5.39 (1H, m), 5.16 (1H, q, J=7.3Hz), 3.78-3.68 (1H, m), 3.48-3.40 (2H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 2.98 (3 H, s), 2.66-2.56 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.96 (1H, m), 1.89-1.77 (2H, m), 1.74-1.61 (2H, m), 1.45-1.25 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7.3Hz), 1.16-1.02 (1H, m), 1.00 (3H, t, J=7.3Hz).
21-41		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.95 (1H, s), 7.60-7.54 (2 H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 6.97-6.87 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.34-6.27 (1H, m), 5.40-5.35 (1H, m), 5.15 (1H, q, J=7.0Hz), 3.76-3.68 (1H, m), 3.11 (2H, d, J=5.9Hz), 3.06 (3H, d, J=5.3Hz), 2.98 (3H, s), 2.65-2.56 (1H, m), 2.34-2.25 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.98 (1H, m), 1.88-1.78 (2H, m), 1.40-1.28 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0Hz), 1.15-1.04 (1H, m).

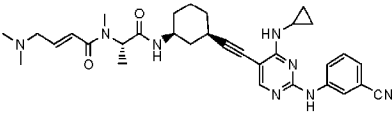
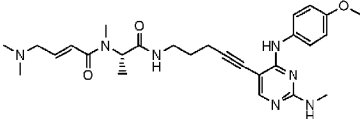
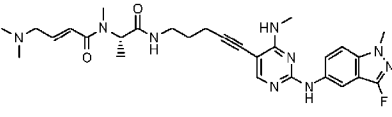
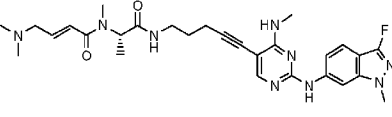
[0831]

[表235]

化合物 番号	構造	物性データ
21-42		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.92 (1H, s), 7.78 (1H, dd, $J=14.2, 2.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, brs), 7.11-7.08 (1H, m), 7.01-6.86 (2H, m), 6.36-6.30 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.68 (1H, dt, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$), 3.55-3.41 (3H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.07 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 2.48-2.43 (3H, m), 2.26 (6H, s), 1.96 (3H, brs), 1.78-1.73 (2H, m).
21-43		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.63-7.55 (2H, m), 7.49 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, brs), 7.03-6.91 (3H, m), 6.35-6.28 (2H, m), 4.68 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.71-3.64 (1H, m), 3.56-3.38 (3H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.05 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.48-2.43 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.10 (3H, brs), 1.78-1.73 (2H, m).
21-44		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.93 (1H, s), 7.36-7.23 (1H, m), 7.15-7.00 (2H, m), 7.00-6.85 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.27 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 5.70-5.55 (1H, m), 5.13 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.00-4.86 (1H, m), 4.74-4.62 (2H, m), 3.78-3.61 (1H, m), 3.09 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.01-2.86 (6H, m), 2.67-2.51 (1H, m), 2.34-2.19 (7H, m), 2.08-1.71 (3H, m), 1.49-1.19 (6H, m), 1.15-0.97 (1H, m).
21-45		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, brs), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.54 (1H, brs), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.72-3.65 (1H, m), 3.59-3.36 (3H, m), 3.12-3.07 (5H, m), 2.49-2.26 (3H, m), 2.26 (6H, s), 1.97 (3H, brs), 1.80-1.71 (2H, m).
21-46		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.69-7.63 (2H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 7.03-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.33-6.26 (1H, m), 5.53-5.50 (1H, m), 5.15 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.78-3.68 (1H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.85-2.77 (1H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.31-2.24 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.95 (1H, m), 1.88-1.75 (2H, m), 1.41-1.24 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15-1.02 (1H, m), 0.92-0.84 (2H, m), 0.67-0.59 (2H, m).

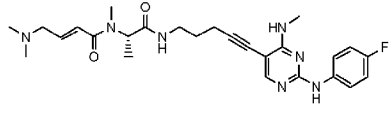
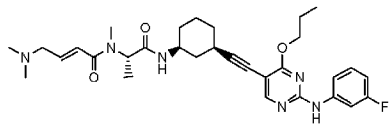
[0832]

[表236]

化合物 番号	構造	物性データ
21-47		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.74 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.87-7.84 (1H, m), 7.59-7.53 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 7.27-7.22 (1H, m), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.53-6.45 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 5.65-5.62 (1H, m), 5.17 (1H, q, J=7.0Hz), 3.78-3.69 (1H, m), 3.12 (2H, d, J=5.9Hz), 3.00 (3H, s), 2.87-2.80 (1H, m), 2.65-2.56 (1H, m), 2.37-2.28 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.06-1.95 (1H, m), 1.89-1.76 (2H, m), 1.42-1.22 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0Hz), 1.14-1.07 (1H, m), 1.05-0.97 (2H, m), 0.74-0.65 (2H, m).
21-48		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.01 (1H, s), 7.69-7.55 (3H, m), 6.99-6.81 (3H, m), 6.57-6.49 (1H, m), 6.41 (1H, dt, J=15.2, 1.3Hz), 5.18 (1H, q, J=6.8Hz), 5.11-4.98 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.52-3.38 (2H, m), 3.10 (2H, dd, J=5.9, 1.3Hz), 3.01 (2.89 (6H, m), 2.47 (2H, t, J=6.9Hz), 2.26 (6H, s), 1.87-1.62 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.8Hz).
21-49		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.20 (1H, d, J=2.0Hz), 7.95 (1H, s), 7.42 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 7.14-7.05 (1H, m), 6.94 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.61-6.51 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 6.34-6.24 (1H, m), 5.19 (1H, q, J=7.0Hz), 3.90 (3H, s), 3.52-3.39 (2H, m), 3.15-3.06 (5H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.6Hz), 2.27 (6H, s), 1.82-1.68 (2H, m), 1.37 (3H, d, J=7.0Hz).
21-50		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.35 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31 (1H, s), 7.01-6.84 (2H, m), 6.64-6.54 (1H, m), 6.48-6.38 (2H, m), 5.20 (1H, q, J=7.0Hz), 3.87 (3H, s), 3.52-3.41 (2H, m), 3.17 (3H, d, J=5.3Hz), 3.11 (2H, d, J=5.3Hz), 3.01 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=6.3Hz), 2.27 (6H, s), 1.83-1.70 (2H, m), 1.38 (3H, d, J=7.0Hz).

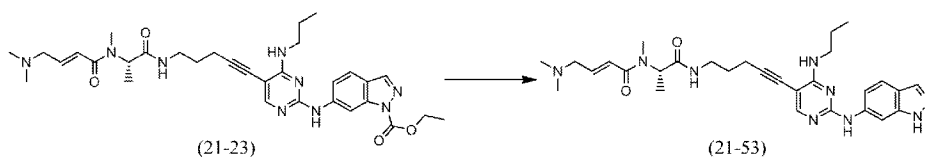
[0833]

[表237]

化合物 番号	構造	物性データ
21-51		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.94 (1H, s), 7.61-7.55 (2H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 6.98-6.94 (1H, m), 6.98-6.89 (1H, m), 6.57-6.51 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.28-6.22 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.51-3.38 (2H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.07 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.77-1.69 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).
21-52		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.19 (1H, s), 7.72-7.66 (1H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.72 (1H, td, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.29-6.22 (1H, m), 5.16 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.79-3.70 (1H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.65-2.56 (1H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 2.27 (6H, s), 2.03-1.96 (1H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m), 1.38-1.26 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.10-1.03 (1H, m), 1.06 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0834] (7)

[化355]



(S, E) - エチル 6 - ((5 - (5 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - インダゾール - 1 - カルボキシレート (21-23) 17.3mg に室温でテトラヒドロフラン 1.0mL および 1.0mol/L 水酸化リチウム水溶液 1.0mL を加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物に水および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 100-90% 酢酸エチル/メタノール) で精製し、淡黄色固体の (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((1 H - インダゾール

ル-6-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド(21-53) 9.8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.6-10.2(1H, m), 8.26(1H, s), 8.03-7.92(2H, m), 7.62(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50-7.40(1H, m), 7.17-7.05(1H, m), 6.95(1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.78-6.64(1H, m), 6.44(1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.26-6.12(1H, m), 5.20(1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.57-3.38(4H, m), 3.16-3.08(2H, m), 3.01(3H, s), 2.45(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28(6H, s), 1.83-1.65(4H, m), 1.37(3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.01(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0835] (8)

化合物(21-24)～(21-26)を用い、実施例69(7)と同様の手法により、(21-54)～(21-56)を得た。

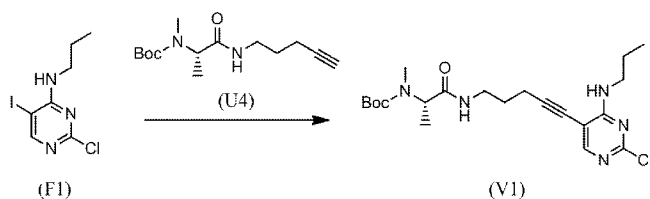
[表238]

化合物 番号	構造	物性データ
21-54		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 10.9-10.6 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 7.82-7.68 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.3, 7.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.62-6.50 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32-6.20 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.59-3.40 (4H, m), 3.16-3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.85-1.58 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-55		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 10.5-10.0 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.48-7.37 (2H, m), 7.16-7.05 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.63-6.50 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.25-6.08 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.65-3.37 (4H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.61 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
21-56		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 12.7-12.3 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.52-7.43 (1H, m), 7.37-7.29 (1H, m), 7.12-7.03 (2H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.70-6.58 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.32-6.24 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.53-3.35 (4H, m), 3.15-3.05 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.58 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0836] [実施例 7 O]

(1)

[化356]



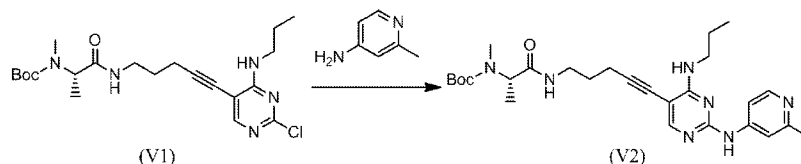
2-クロロ-5-ヨード-N-プロピルピリミジン-4-アミン (F1) 2.00gおよび (S)-tert-ブチル メチル (1-オキソ-1-(4-ペンチン-1-イルアミノ) プロパン-2-イル) カルバマート (U4) 2.16gのN, N-ジメチルホルムアミド40mL溶液に、室温でトリエチルアミン4.67m

L、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド0.47gおよびヨウ化銅（I）0.26gを加え、同温度で1.5時間攪拌した後、さらに45℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-30%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、淡黄色オイル状の（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（V1）2.49gを得た。

MS m/z (M+H) : 438.3

[0837] (2)

[化357]



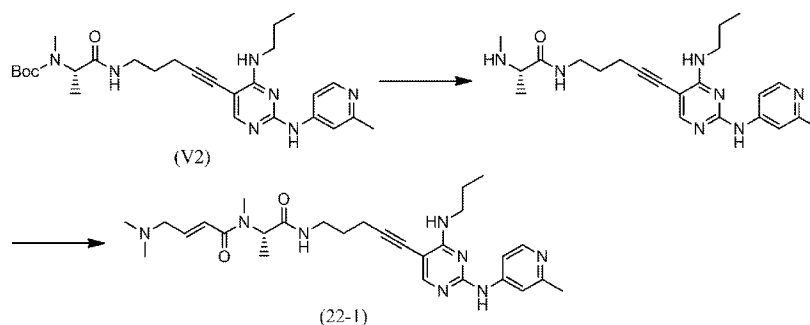
トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）1.0mgの1，4-ジオキサン0.86mL溶液に、窒素雰囲気下、室温で2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3，6-ジメトキシ-2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル1.5mgを加え、100℃で5分間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、（S）-tert-ブチル（1-（（5-（2-クロロ-4-（プロピルアミノ）ピリミジン-5-イル）-4-ペンチン-1-イル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバマート（V1）12.5mg、2-メチル-4-アミノピリジン4.0mgおよび炭酸セシウム19mgを加え、70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルを加えた。不溶物をセライト濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：80-0%ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、黄色オイル状の（S）-tert-ブチル

メチル (1 - ((5 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (V 2) 5.6mg を得た。

MS m/z (M+H) : 510.4

[0838] (3)

[化358]



(S) -tert-ブチル メチル (1 - ((5 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバマート (V 2) を用い、実施例 35 (6) ~ (7) と同様の手法により、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - N - (1 - ((5 - (2 - ((2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - ブテンアミド (22-1) を得た。

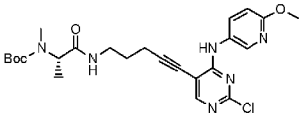
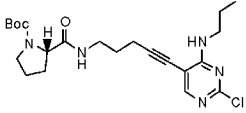
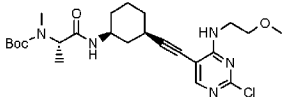
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.30 (1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=5.6, 2.0\text{Hz}$), 7.07-7.00 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.59-6.48 (1H, m), 6.47-6.35 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60-3.40 (4H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

[0839] (4)

実施例 70 (1) と同様の手法により、中間体 (V 3) ~ (V 5) を得た。

。

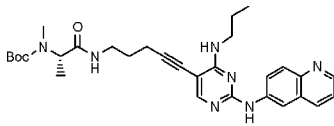
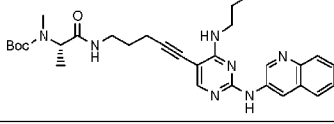
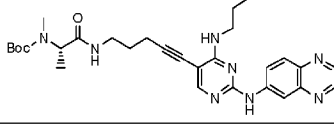
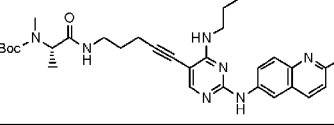
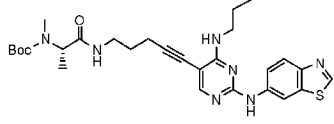
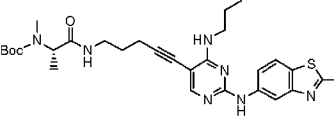
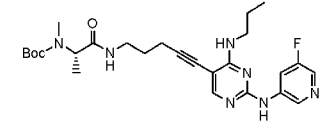
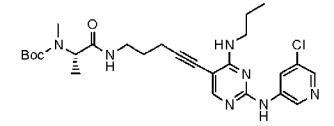
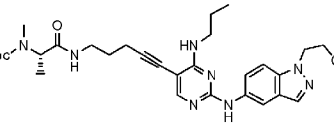
[表239]

化合物 番号	構造	物性データ
V3		MS m/z (M+H) : 503.4
V4		MS m/z (M+H) : 450.3
V5		MS m/z (M+H) : 494.3

[0840] (5)

実施例70(2)と同様の手法により、中間体(V6)～(V59)を得た。

[表240]

化合物 番号	構造	物性データ
V6		MS m/z (M+H) : 546.4
V7		MS m/z (M+H) : 546.4
V8		MS m/z (M+H) : 547.4
V9		MS m/z (M+H) : 560.5
V10		MS m/z (M+H) : 552.4
V11		MS m/z (M+H) : 566.4
V12		MS m/z (M+H) : 514.4
V13		MS m/z (M+H) : 530.4
V14		MS m/z (M+H) : 593.5

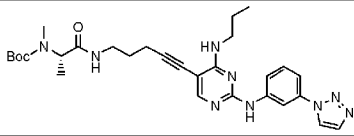
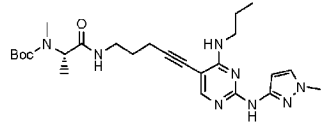
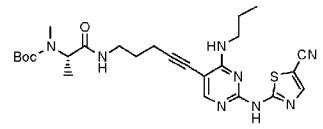
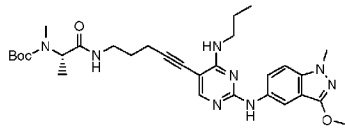
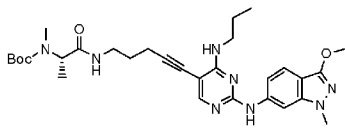
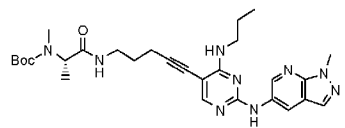
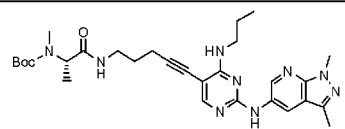
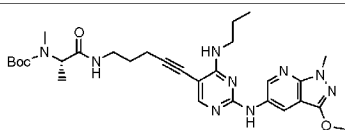
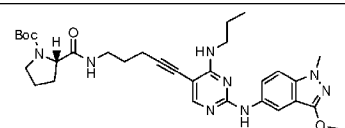
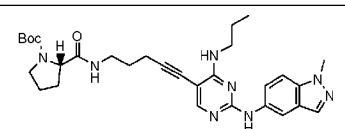
[0841]

[表241]

化合物 番号	構造	物性データ
V15		MS m/z (M+H) : 593.5
V16		MS m/z (M+H) : 592.5
V17		MS m/z (M+H) : 610.5
V18		MS m/z (M+H) : 623.5
V19		MS m/z (M+H) : 561.5
V20		MS m/z (M+H) : 562.4
V21		MS m/z (M+H) : 562.4
V22		MS m/z (M+H) : 561.5
V23		MS m/z (M+H) : 562.4

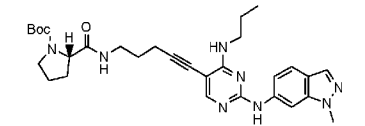
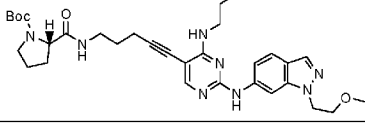
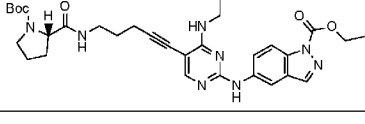
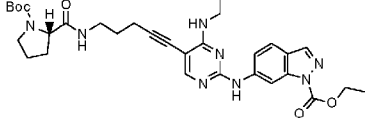
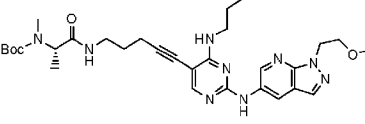
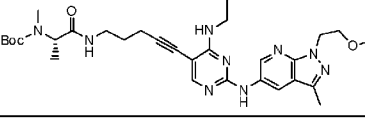
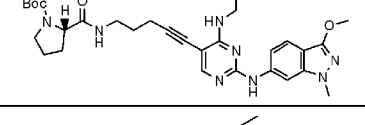
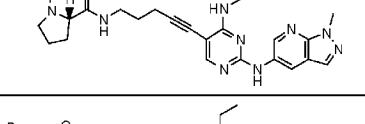
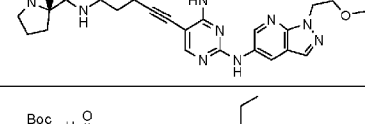
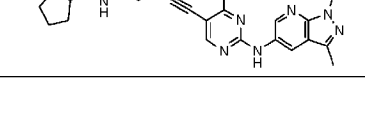
[0842]

[表242]

化合物 番号	構造	物性データ
V24		MS m/z (M+H) : 562.4
V25		MS m/z (M+H) : 499.4
V26		MS m/z (M+H) : 527.4
V27		MS m/z (M+H) : 579.5
V28		MS m/z (M+H) : 579.5
V29		MS m/z (M+H) : 550.5
V30		MS m/z (M+H) : 564.5
V31		MS m/z (M+H) : 580.5
V32		MS m/z (M+H) : 591.5
V33		MS m/z (M+H) : 561.5

[0843]

[表243]

化合物 番号	構造	物性データ
V34		MS m/z (M+H) : 561.5
V35		MS m/z (M+H) : 605.5
V36		MS m/z (M+H) : 619.5
V37		MS m/z (M+H) : 619.5
V38		MS m/z (M+H) : 594.5
V39		MS m/z (M+H) : 608.5
V40		MS m/z (M+H) : 591.5
V41		MS m/z (M+H) : 562.5
V42		MS m/z (M+H) : 606.5
V43		MS m/z (M+H) : 576.5

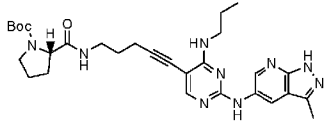
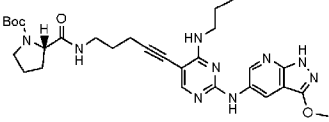
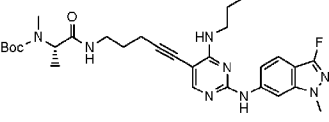
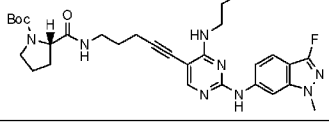
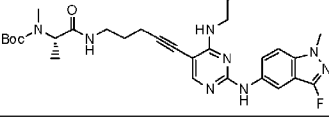
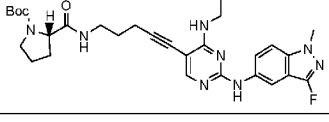
[0844]

[表244]

化合物 番号	構造	物性データ
V44		MS m/z (M+H) : 620.5
V45		MS m/z (M+H) : 592.5
V46		MS m/z (M+H) : 637.6
V47		MS m/z (M+H) : 637.5
V48		MS m/z (M+H) : 623.5
V49		MS m/z (M+H) : 550.5
V50		MS m/z (M+H) : 638.5
V51		MS m/z (M+H) : 649.5
V52		MS m/z (M+H) : 649.5
V53		MS m/z (M+H) : 635.6

[0845]

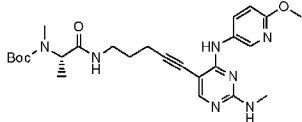
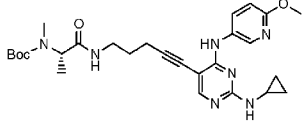
[表245]

化合物 番号	構造	物性データ
V54		MS m/z (M+H) : 562.5
V55		MS m/z (M+H) : 578.5
V56		MS m/z (M+H) : 567.5
V57		MS m/z (M+H) : 579.5
V58		MS m/z (M+H) : 567.3
V59		MS m/z (M+H) : 579.5

[0846] (6)

中間体 (V3) を用い、実施例36(11)と同様の手法により、中間体 (V60) および (V61) を得た。

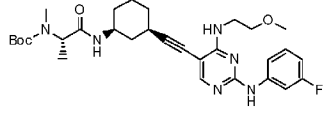
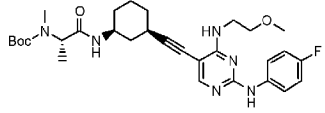
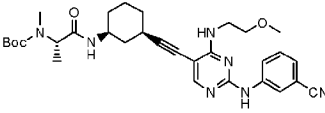
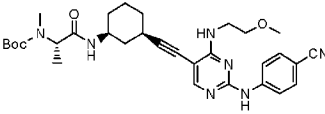
[表246]

化合物 番号	構造	物性データ
V60		MS m/z (M+H) : 498.4
V61		MS m/z (M+H) : 524.5

[0847] (7)

中間体 (V5) を用い、実施例35(2)と同様の手法により、中間体 (V62) ~ (V65) を得た。

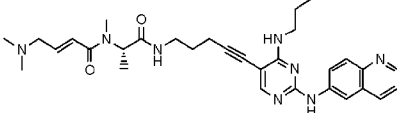
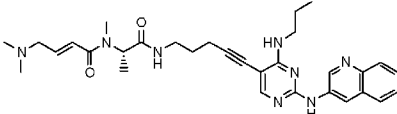
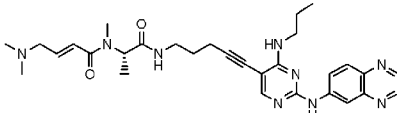
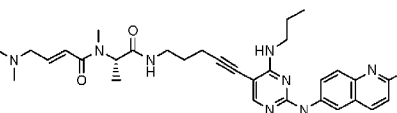
[表247]

化合物 番号	構造	物性データ
V62		MS m/z (M+H) : 569.4
V63		MS m/z (M+H) : 569.4
V64		MS m/z (M+H) : 576.4
V65		MS m/z (M+H) : 576.4

[0848] (8)

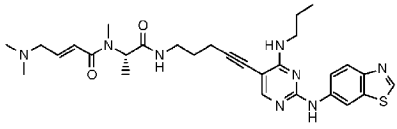
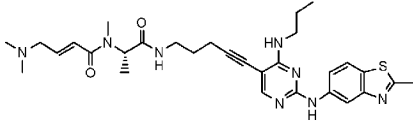
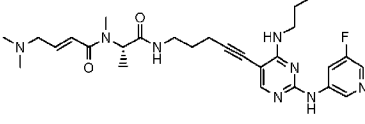
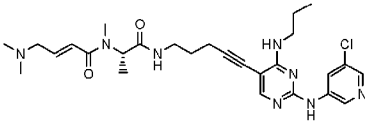
実施例35(6)～(7)と同様の手法により、化合物(22-2)～(22-61)を得た。

[表248]

化合物 番号	構造	物性データ
22-2		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.77 (1H, dd, $J=4.0, 1.5$ Hz), 8.40 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.10–7.96 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=8.3, 4.0$ Hz), 7.30–7.21 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.62–6.50 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.38–6.27 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.63–3.51 (2H, m), 3.50–3.39 (2H, m), 3.14–3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.86–1.68 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz).
22-3		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.87 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.81 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.07–7.98 (2H, m), 7.78–7.72 (1H, m), 7.63–7.40 (3H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.64–6.50 (1H, m), 6.50–6.33 (2H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.64–3.51 (2H, m), 3.51–3.40 (2H, m), 3.15–3.06 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.87–1.67 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz).
22-4		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.76 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.10–7.82 (3H, m), 7.55–7.45 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.63–6.51 (1H, m), 6.48–6.30 (2H, m), 5.20 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.64–3.53 (2H, m), 3.50–3.40 (2H, m), 3.13–3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.85–1.68 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz).
22-5		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.33 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.03–7.85 (3H, m), 7.70 (1H, dd, $J=9.1, 2.5$ Hz), 7.28–7.15 (2H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9$ Hz), 6.60–6.48 (1H, m), 6.46–6.38 (1H, m), 6.35–6.22 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.62–3.50 (2H, m), 3.50–3.37 (2H, m), 3.14–3.06 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.27 (6H, s), 1.86–1.66 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.03 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0849]

[表249]

化合物 番号	構造	物性データ
22-6		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.84 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.05-7.94 (2H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.9, 2.3\text{Hz}$), 7.34-7.27 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.62-6.50 (1H, m), 6.48-6.37 (1H, m), 6.37-6.25 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.58-3.38 (4H, m), 3.14-3.05 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.67 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.03 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-7		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.28 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.75-7.60 (2H, m), 7.17-7.08 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.59-6.48 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.25-6.10 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.58-3.37 (4H, m), 3.15-3.06 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.85-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-8		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.42-8.29 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.97 (1H, s), 7.28-7.20 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.60-6.48 (1H, m), 6.48-6.37 (2H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67-3.38 (4H, m), 3.14-3.07 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28 (6H, s), 1.85-1.61 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-9		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.55 (1H, dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.17 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 7.27-7.20 (1H, m), 7.11-7.02 (1H, m), 7.00-6.89 (1H, m), 6.58-6.39 (2H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.57-3.39 (4H, m), 3.17-3.08 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.29 (6H, s), 1.83-1.65 (4H, m), 1.38 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

[0850]

[表250]

化合物 番号	構造	物性データ
22-10		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.15(1\text{H}, \text{s}), 7.99-7.85(2\text{H}, \text{m}), 7.50-7.32(2\text{H}, \text{m}), 7.24-7.13(1\text{H}, \text{m}), 6.95(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.65-6.54(1\text{H}, \text{m}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.25-6.11(1\text{H}, \text{m}), 5.18(1\text{H}, \text{q}, J=6.9\text{Hz}), 4.59-4.43(2\text{H}, \text{m}), 3.88-3.75(2\text{H}, \text{m}), 3.57-3.35(4\text{H}, \text{m}), 3.29(3\text{H}, \text{s}), 3.15-3.05(2\text{H}, \text{m}), 3.00(3\text{H}, \text{s}), 2.51-2.39(2\text{H}, \text{m}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 1.85-1.60(4\text{H}, \text{m}), 1.36(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.01(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$
22-11		MS m/z (M+H) : 604.5
22-12		MS m/z (M+H) : 603.5
22-13		MS m/z (M+H) : 621.5
22-14		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.08(1\text{H}, \text{s}), 7.98-7.88(1\text{H}, \text{m}), 7.38(1\text{H}, \text{dd}, J=8.9, 2.0\text{Hz}), 7.21(1\text{H}, \text{d}, J=8.9\text{Hz}), 7.16-7.10(1\text{H}, \text{m}), 6.95(1\text{H}, \text{dt}, J=15.2, 5.9\text{Hz}), 6.63-6.53(1\text{H}, \text{m}), 6.43(1\text{H}, \text{d}, J=15.2\text{Hz}), 6.20-6.10(1\text{H}, \text{m}), 5.19(1\text{H}, \text{q}, J=7.3\text{Hz}), 4.37-4.23(2\text{H}, \text{m}), 4.06(3\text{H}, \text{s}), 3.80-3.70(2\text{H}, \text{m}), 3.68-3.35(4\text{H}, \text{m}), 3.29(3\text{H}, \text{s}), 3.15-3.06(2\text{H}, \text{m}), 3.00(3\text{H}, \text{s}), 2.50-2.37(2\text{H}, \text{m}), 2.27(6\text{H}, \text{s}), 1.85-1.62(4\text{H}, \text{m}), 1.36(3\text{H}, \text{d}, J=7.3\text{Hz}), 1.01(3\text{H}, \text{t}, J=7.4\text{Hz}).$
22-15		MS m/z (M+H) : 572.5

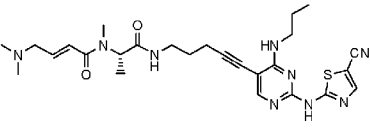
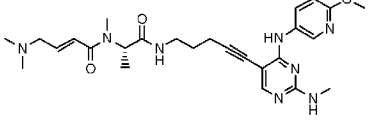
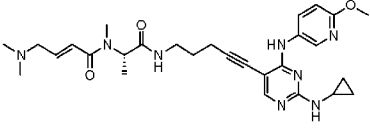
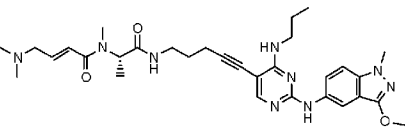
[0851]

[表251]

化合物 番号	構造	物性データ
22-16		MS m/z (M+H) : 573.5
22-17		MS m/z (M+H) : 573.5
22-18		MS m/z (M+H) : 572.5
22-19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.77 (1H, s), 8.00-7.92 (1H, m), 7.79 (2H, s), 7.73-7.64 (1H, m), 7.47-7.32 (2H, m), 7.23-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.60-6.48 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2Hz), 6.24-6.14 (1H, m), 5.19 (1H, q, J=6.8Hz), 3.66-3.52 (2H, m), 3.52-3.37 (2H, m), 3.15-3.06 (2H, m), 3.00 (3H, s), 2.53-2.40 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.84-1.61 (4H, m), 1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4Hz).
22-20		MS m/z (M+H) : 573.5
22-21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s), 7.30-7.20 (2H, m), 6.95 (1H, dt, J=15.2, 5.9Hz), 6.71 (1H, d, J=2.3Hz), 6.56-6.43 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.2Hz), 6.14-6.01 (1H, m), 5.18 (1H, q, J=7.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.54-3.36 (4H, m), 3.13-3.06 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.43 (2H, t, J=6.6Hz), 2.27 (6H, s), 1.80-1.60 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=7.3Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4Hz).

[0852]

[表252]

化合物 番号	構造	物性データ
22-22		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.22 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.32-7.25 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.91-6.82 (1H, m), 6.62-6.52 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.19 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.70-3.59 (2H, m), 3.53-3.43 (2H, m), 3.15-3.08 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.52-2.42 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.87-1.69 (4H, m), 1.38 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, t, $J=7.4$ Hz).
22-23		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.07-7.94 (2H, m), 7.87 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.71 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.62-6.53 (1H, m), 6.46-6.34 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 5.08-4.95 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.48 (2H, q, $J=6.2$ Hz), 3.09 (2H, dd, $J=5.9$, 1.3 Hz), 3.01-2.90 (6H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.26 (6H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.0$ Hz).
22-24		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.13-8.02 (2H, m), 7.91 (1H, s), 6.93 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.62-6.53 (1H, m), 6.46-6.36 (1H, m), 5.28-5.22 (1H, m), 5.17 (1H, q, $J=7.3$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.54-3.42 (2H, m), 3.10 (2H, dd, $J=5.9$, 1.3 Hz), 2.96 (3H, s), 2.77-2.67 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.26 (6H, s), 1.81-1.68 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.83-0.73 (2H, m), 0.57-0.48 (2H, m).
22-25		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.07-8.03 (1H, m), 7.97-7.85 (1H, m), 7.45-7.35 (1H, m), 7.20-7.04 (2H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2$, 5.9 Hz), 6.58-6.47 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.23-6.12 (1H, m), 5.20 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 4.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.58-3.37 (4H, m), 3.17-3.05 (2H, m), 2.99 (3H, s), 2.57-2.37 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.88-1.62 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.01 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

[0853]

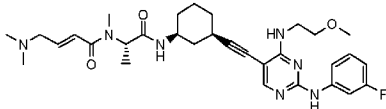
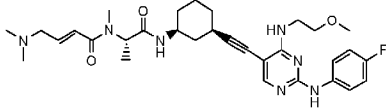
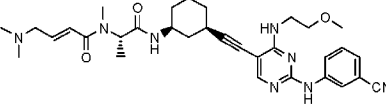
[0854]

[表254]

化合物 番号	構造	物性データ
22-31		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.19-8.10 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.93-7.85 (1H, m), 7.50-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.9, 2.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.10-7.03 (1H, m), 6.95 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.37-6.27 (1H, m), 6.27-6.17 (1H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.06 (3H, s), 3.73-3.61 (2H, m), 3.60-3.28 (6H, m), 3.10 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.52-2.40 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.16-1.61 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-32		MS m/z ($M+H$) : 572.5
22-33		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.30 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.48-7.38 (1H, m), 7.10-6.90 (3H, m), 6.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.28-6.17 (1H, m), 4.72-4.64 (1H, m), 4.51 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.75-3.33 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57-2.41 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.20-1.65 (8H, m), 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-34		MS m/z ($M+H$) : 630.5
22-35		MS m/z ($M+H$) : 630.5

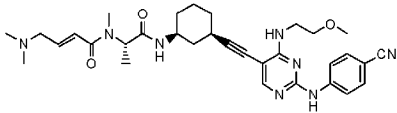
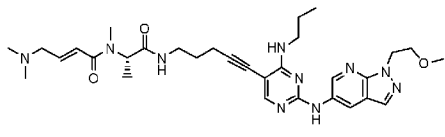
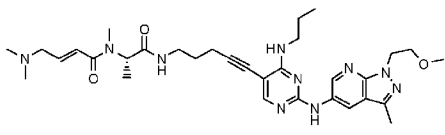
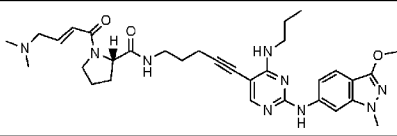
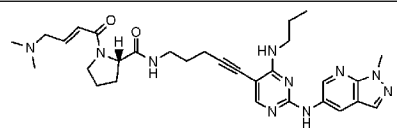
[0855]

[表255]

化合物 番号	構造	物性データ
22-36		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.97 (1H, s), 7.76–7.69 (1H, m), 7.26–7.16 (1H, m), 7.11–7.05 (1H, m), 7.09–7.05 (1H, m), 6.92 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.68 (1H, td, J=8.3, 2.2 Hz), 6.42 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.33–6.26 (1H, m), 5.83–5.77 (1H, m), 5.15 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.77–3.66 (1H, m), 3.74–3.69 (2H, m), 3.65–3.59 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (2H, d, J=5.3 Hz), 2.98 (3H, s), 2.66–2.57 (1H, m), 2.35–2.27 (1H, m), 2.29 (6H, s), 2.05–1.97 (1H, m), 1.88–1.77 (2H, m), 1.42–1.28 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.16–1.04 (1H, m).
22-37		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 7.95 (1H, s), 7.55–7.49 (2H, m), 7.05–6.95 (2H, m), 6.97–6.88 (1H, m), 6.95–6.89 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.2 Hz), 6.32–6.26 (1H, m), 5.78–5.73 (1H, m), 5.14 (1H, q, J=7.3 Hz), 3.77–3.63 (1H, m), 3.69–3.63 (2H, m), 3.61–3.56 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.11 (2H, d, J=5.9 Hz), 2.97 (3H, s), 2.66–2.57 (1H, m), 2.34–2.26 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.06–1.95 (1H, m), 1.88–1.77 (2H, m), 1.45–1.26 (3H, m), 1.33 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.15–1.04 (1H, m).
22-38		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8.28 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.66–7.60 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz), 7.27–7.23 (1H, m), 6.93 (1H, dt, J=15.2, 5.9 Hz), 6.54–6.48 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.90–5.83 (1H, m), 5.17 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.78–3.68 (1H, m), 3.74–3.66 (2H, m), 3.67–3.60 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.12 (2H, d, J=5.9 Hz), 3.00 (3H, s), 2.66–2.56 (1H, m), 2.47–2.31 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.07–1.96 (1H, m), 1.88–1.76 (2H, m), 1.47–1.26 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.15–1.04 (1H, m).

[0856]

[表256]

化合物 番号	構造	物性データ
22-39		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.99 (1H, s), 7.73 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.26-7.20 (1H, m), 6.92 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.35-6.28 (1H, m), 5.88-5.81 (1H, m), 5.14 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.78-3.65 (1H, m), 3.72-3.64 (2H, m), 3.64-3.58 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 2.67-2.57 (1H, m), 2.36-2.27 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.05-1.97 (1H, m), 1.89-1.77 (2H, m), 1.45-1.24 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.15-1.05 (1H, m).
22-40		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1) \delta$: 8.65-8.52 (2H, m), 7.96 (1H, s), 7.91 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.2\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.23-5.08 (1H, m), 4.75-4.65 (2H, m), 3.95-3.85 (2H, m), 3.53-3.30 (7H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 3.04 (3H, s), 2.56-2.42 (2H, m), 2.30 (6H, s), 1.88-1.63 (4H, m), 1.37 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.99 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$).
22-41		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1) \delta$: 8.58-8.50 (2H, m), 7.91 (1H, s), 6.92-6.75 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 5.21-5.10 (1H, m), 4.67-4.56 (2H, m), 3.92-3.82 (2H, m), 3.55-3.28 (7H, m), 3.23-2.97 (5H, m), 2.56 (3H, s), 2.53-2.42 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.88-1.63 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
22-42		MS m/z ($M+H$) : 602.5
22-43		MS m/z ($M+H$) : 573.5

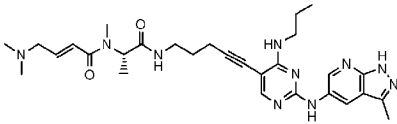
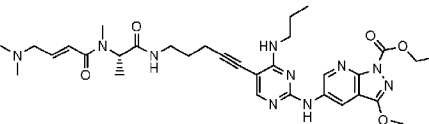
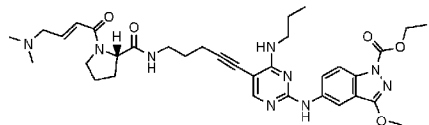
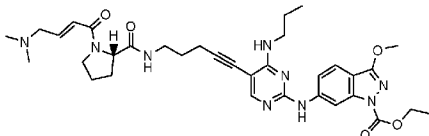
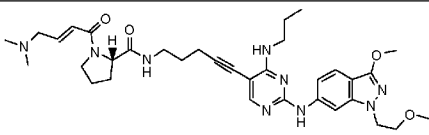
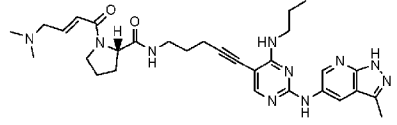
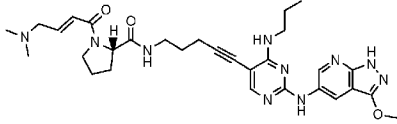
[0857]

[表257]

化合物 番号	構造	物性データ
22-44		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1$) δ : 8.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 7.90 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.69 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.59-4.51 (1H, m), 3.90 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.80-3.27 (9H, m), 3.25-3.09 (2H, m), 2.57-2.43 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.25-1.89 (4H, m), 1.88-1.60 (4H, m), 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-45		MS m/z ($M+H$) : 587.5
22-46		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1$) δ : 8.55 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.90 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.60-4.52 (1H, m), 3.86 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.77-3.27 (9H, m), 3.20-3.07 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.53-2.42 (2H, m), 2.28 (6H, s), 2.22-1.89 (4H, m), 1.88-1.61 (4H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$).
22-47		MS m/z ($M+H$) : 603.6
22-48		MS m/z ($M+H$) : 648.6
22-49		MS m/z ($M+H$) : 648.6
22-50		MS m/z ($M+H$) : 634.6

[0858]

[表258]

化合物 番号	構造	物性データ
22-51		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1$) δ : 8.58 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.91 (1H, s), 6.91 (1H, dt, $J=14.9, 6.3\text{Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 5.15 (1H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.55–3.22 (4H, m), 3.19–3.09 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.53–2.43 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.87–1.62 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.97 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
22-52		MS m/z ($M+H$): 649.6
22-53		MS m/z ($M+H$): 660.6
22-54		MS m/z ($M+H$): 660.6
22-55		MS m/z ($M+H$): 646.6
22-56		MS m/z ($M+H$): 573.5
22-57		MS m/z ($M+H$): 589.5

[0859]

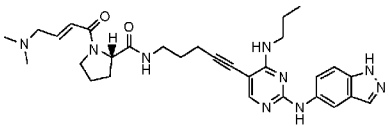
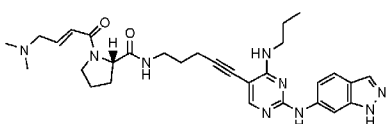
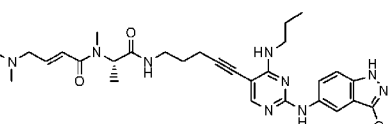
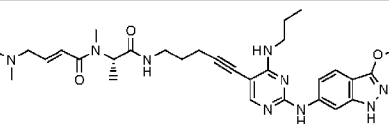
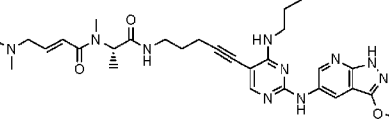
[表259]

化合物 番号	構造	物性データ
22-58		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.27-8.22 (1H, m), 8.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.30-7.23 (1H, m), 7.01-6.85 (2H, m), 6.59-6.50 (1H, m), 6.43 (1H, dt, $J=15.0, 1.3\text{Hz}$), 6.34-6.26 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.63-3.52 (2H, m), 3.50-3.39 (2H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 3.00 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.82-1.72 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
22-59		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.27-8.23 (1H, m), 8.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47-7.40 (1H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 6.97 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$), 6.38-6.27 (2H, m), 4.72-4.64 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.71-3.33 (6H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.20-1.96 (2H, m), 1.88-1.70 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).
22-60		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.25-8.19 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=9.2, 2.0\text{Hz}$), 7.28-7.15 (2H, m), 6.94 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.58-6.49 (1H, m), 6.48-6.38 (1H, m), 6.32-6.22 (1H, m), 5.18 (1H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.57-3.38 (4H, m), 3.11 (2H, dd, $J=5.9, 1.3\text{Hz}$), 2.99 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 1.81-1.65 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).
22-61		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.26-8.20 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.47-7.34 (2H, m), 7.30-7.16 (2H, m), 6.96 (1H, dt, $J=15.2, 5.9\text{Hz}$), 6.38-6.28 (2H, m), 4.71-4.63 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.73-3.30 (6H, m), 3.11 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.19-1.96 (2H, m), 1.89-1.66 (6H, m), 1.00 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$).

[0860] (9)

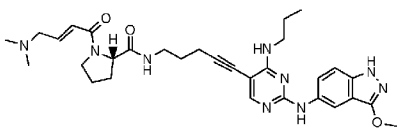
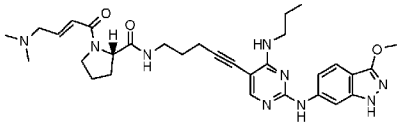
実施例40(2)と同様の手法により、化合物(22-62)～(22-68)を得た。

[表260]

化合物 番号	構造	物性データ
22-62		MS m/z (M+H) : 558.5
22-63		¹ H-NMR(CDCl ₃ :CD ₃ OD=10:1) δ : 8.15 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=8.9Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.6, 1.7Hz), 6.91 (1H, dt, J=15.2, 6.3Hz), 6.36 (1H, d, J=15.2Hz), 4.62-4.48 (1H, m), 3.57-3.47 (2H, m), 3.46-3.32 (4H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.56-2.43 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.24-1.89 (4H, m), 1.86-1.63 (4H, m), 1.01 (3H, t, J=7.4Hz).
22-64		¹ H-NMR(CDCl ₃ :CD ₃ OD=10:1) δ : 8.16 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=8.9, 2.0Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz), 6.91 (1H, dt, J=15.2, 6.3Hz), 6.45 (1H, d, J=15.2Hz), 5.15 (1H, q, J=6.9Hz), 4.07 (3H, s), 3.55-3.45 (2H, m), 3.44-3.35 (2H, m), 3.17-3.09 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.54-2.40 (2H, m), 2.29 (6H, s), 1.88-1.63 (4H, m), 1.36 (3H, d, J=7.3Hz), 1.01 (3H, t, J=7.3Hz).
22-65		MS m/z (M+H) : 576.5
22-66		MS m/z (M+H) : 577.5

[0861]

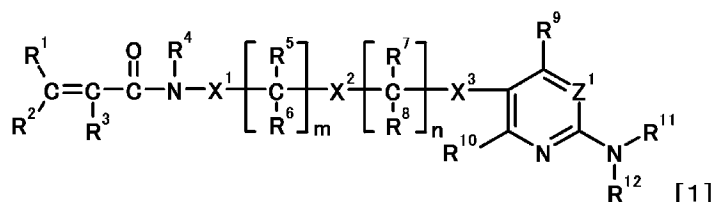
[表261]

化合物 番号	構造	物性データ
22-67		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1) \delta$: 8.16 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.36 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.60-4.48 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.78-3.30 (6H, m), 3.13-3.05 (2H, m), 2.57-2.42 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.25-1.88 (4H, m), 1.87-1.60 (4H, m), 1.00 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).
22-68		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}=10:1) \delta$: 7.96 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, dt, $J=15.2, 6.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 4.61-4.42 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.80-3.33 (6H, m), 3.20-3.06 (2H, m), 2.57-2.44 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.22-1.88 (4H, m), 1.88-1.63 (4H, m), 1.01 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$).

請求の範囲

[請求項1] 一般式 [1]

[化1]



(式中、

 R^1 は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し、 R^3 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基または置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基を示し、または、 R^2 および R^3 は、一緒になって、結合手を形成してもよく、 R^4 は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基またはイミノ保護基を示し、 m 個の R^5 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 m 個の R^6 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、同一の炭素原子に結合する R^5 および R^6 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい $O-C_{1-6}$ アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{13})-C_{1-6}$ アルキレン基

(式中、 R^{13} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンー O ー C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンー $N(R^{13})$ ー C_{1-3} アルキレン基(式中、 R^{13} は、前記と同様な意味を有する。)を形成してもよく、

n 個の R^7 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

n 個の R^8 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

または、同一の炭素原子に結合する R^7 および R^8 は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよい O ー C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい $N(R^{14})$ ー C_{1-6} アルキレン基(式中、 R^{14} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンー O ー C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンー $N(R^{14})$ ー C_{1-3} アルキレン基(式中、 R^{14} は、前記と同様な意味を有する。)を形成してもよく、

R^9 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ (式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい環

状アミノ基を形成してもよい。)を示し、

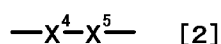
R^{10} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基を示し、

R^{11} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、

R^{12} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環式基または置換されてもよいカルバモイル基を示し、

X^1 は、一般式 [2]

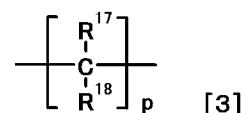
[化2]



(式中、 X^4 は、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基、置換されてもよい2価の複素環式基、

一般式 [3]

[化3]



(式中、 p 個の R^{17} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、 p 個から選ばれる一つの R^{17} は、 R^4 と一緒にあって、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレンーO基、置換されてもよい

C_{1-3} アルキレン-N (R^{19}) 基 (式中、 R^{19} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン-O- C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン-N (R^{19}) - C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{19} は、前記と同様な意味を有する。) を形成してもよく、 p 個の R^{18} は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、または、同一の炭素原子に結合する R^{17} および R^{18} は、一緒になって、置換されてもよい C_{2-6} アルキレン基、置換されてもよいO- C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよいN (R^{20}) - C_{1-6} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基またはイミノ保護基を示す。)、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン-O- C_{1-3} アルキレン基、置換されてもよい C_{1-3} アルキレン-N (R^{20}) - C_{1-3} アルキレン基 (式中、 R^{20} は、前記と同様な意味を有する。) を形成してもよく、 p は、1~6の整数を示す。) で表される基または結合手を示し、 X^5 は、酸素原子、N (R^{21}) (式中、 R^{21} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示し、または、 R^{21} は、 R^4 と一緒に、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基を形成してもよい。) 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{21})$ (式中、 R^{21} は、前記と同様の意味を有する。) または結合手を示す。) で表される基を示し、

X^2 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基、置換されてもよい2価の芳香族炭化水素基または置換されてもよい2価の複素環式基を示し、

X^3 は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニレン基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基、置換されてもよいO- C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよいS(O) q -

C_{1-6} アルキレン基（式中、 q は、0、1または2を示す。）、置換されてもよい $N(R^{22})-C_{1-6}$ アルキレン基（式中、 R^{22} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示す。）、 $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、前記と同様の意味を有する。）または結合手を示し、

Z^1 は、窒素原子または $C(R^{23})$ （式中、 R^{23} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい C_{1-6} アルコキシ基または置換されてもよい複素環式基を示す。）を示し、

m は、0～6の整数を示し、

n は、0～6の整数を示す。）で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Z^1 が窒素原子である請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項3] X^3 が置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示す。）である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] X^3 がエチニレン基である請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R^1 が水素原子、 R^2 が置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] R^1 が水素原子、 R^2 がジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ基で置換されている C_{1-6} アルキル基である請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] R^9 が $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換

されてもよいC₂₋₆アルキニル基または置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基を示し、R¹⁶は、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換されてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換されてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、R¹⁵およびR¹⁶は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。)である請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] R¹⁵が水素原子、R¹⁶が置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項7に記載の化合物またはその塩。

[請求項9] R¹¹が水素原子、R¹²が置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項10] R¹¹が水素原子、R¹²が置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいピリジル基、置換されてもよいピラゾリル基、置換されてもよいチエニル基、置換されてもよいオキサゾリル基、置換されてもよいチアゾリル基、置換されてもよいイソチアゾリル基、置換されてもよいインダゾリル基、置換されてもよいピラゾロピリジニル基、置換されてもよいキノリル基、置換されてもよいイソキノリル基、置換されてもよいシンノリニル基、置換されてもよいフタラジニル基、置換されてもよいキノキサリニル基、置換されてもよいベンゾフラニル基または置換されてもよいベンゾチアゾリル基である請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項11] R⁴が水素原子または置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

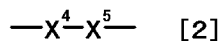
[請求項12] R⁴が水素原子またはメチル基である請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項13] X²が置換されてもよいC₁₋₆アルキレン基または置換されてもよい

2 価の脂環式炭化水素基である請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

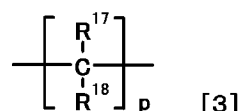
[請求項14] X¹が一般式〔2〕

[化4]



(式中、X⁴は、一般式〔3〕

[化5]



(式中、p 個の R¹⁷は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を示し、p 個の R¹⁸は同一または異なって、水素原子または置換されてもよい C₁₋₆アルキル基を示し、p は、1 ～ 6 の整数を示す。) で表される基を示し、X⁵は、C(=O) — N(R²¹) (式中、R²¹は、水素原子を示す。) を示す。) で表される基である請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

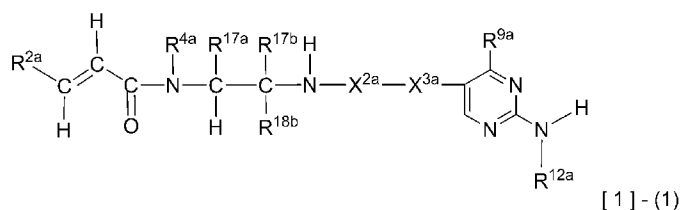
[請求項15] R³が水素原子または置換されてもよい C₁₋₆アルキル基である請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項16] R⁵、R⁶、R⁷および R⁸が水素原子である請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項17] R¹⁰が水素原子である請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項18] 一般式〔1〕— (1)

[化6]



(式中、

R^{2a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{4a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、
 R^{17a} は、水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、
但し、 R^{17a} は、 R^{4a} 、 R^{4a} が結合する窒素原子、および、 R^{17a}
が結合する炭素原子と一緒に、置換されてもよい2価の含窒素
複素環式基を形成してもよく、

R^{17b} および R^{18b} は、同一または異なって、水素原子または置換さ
れてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、但し、 R^{17b} および R^{18b} は、
それらが結合する炭素原子とともに、 $C(=O)$ 、または、 R^{17b} お
よび R^{18b} は、それらが結合する炭素原子と一緒に、置換され
てもよい複素環式基を形成してもよく、

R^{9a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{1-6}
アルコキシ基、置換されてもよい複素環式基または $N(R^{15})(R^{16})$ (式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基
、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} ア
ルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、
 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6}
アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されて
もよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基または
置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、
それらが結合する窒素原子と一緒に、置換されてもよい環状ア
ミノ基を形成してもよい。)を示し、

R^{12a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよいア
リール基または置換されてもよい複素環式基を示し、

X^{2a} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基、置換されてもよい2
価の脂環式炭化水素基または置換されてもよい2価の芳香族炭化水素
基を示し、

X^{3a} は、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基または $N(R^{22})-C(=O)$ （式中、 R^{22} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基またはイミノ保護基を示す。）で表される化合物またはその塩。

[請求項19] R^{2a} が置換されてもよい C_{1-6} アルキル基であり、 R^{2a} の置換されてもよい C_{1-6} アルキル基の置換基が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい C_{1-6} アルキルアミノ基、置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基または置換基群A-3から選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい複素環式基である請求項18に記載の化合物またはその塩、ここで、

置換基群A-3は、ハロゲン原子、保護されてもよいヒドロキシル基およびヒドロキシル基で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である。

[請求項20] R^{4a} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項18または19に記載の化合物またはその塩。

[請求項21] R^{17a} が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である請求項18～20のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項22] R^{17b} および R^{18b} が、同一または異なって、 C_{1-6} アルキル基、または、 R^{17b} および R^{18b} が、それらが結合する炭素原子とともに形成される $C(=O)$ である請求項18～21のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項23] R^{9a} が、 $N(R^{15})(R^{16})$ （式中、 R^{15} は、水素原子、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基または置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基を示し、 R^{16} は、置換されてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換されてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換され

てもよいアリール基または置換されてもよい複素環式基を示し、または、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい環状アミノ基を形成してもよい。)である請求項18~22のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項24] R^{12a} が、置換されてもよいアリール基である請求項18~23のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項25] X^{2a} が、置換されてもよい C_{1-6} アルキレン基または置換されてもよい2価の脂環式炭化水素基である請求項18~24のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項26] X^{3a} が、置換されてもよい C_{2-6} アルキニレン基である請求項18~25のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

[請求項27] 化合物が、

(S, E) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) - 2 - ((2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) アセトアミド) シクロヘキシル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジエチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - 2 - ((4 - カルバモイルフェニル) アミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド)

プロピル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 2 - (イソキノリン - 6 - イルアミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - 2 - (シンキノリン - 6 - イルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) フェニル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(S, E) - 4 - ((5 - (5 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド) プロパンアミド) - 1 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド、(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(E) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 -

イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N -
メチル - 2 - ブテンアミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ)
- N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) -
4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1
- イル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - N - メチル - 2
- ブテンアミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 -
((5 - (2 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ)
- 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン -
1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル
- 2 - ブテンアミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 -
((5 - (2 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ)
- 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン -
1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル
- 2 - ブテンアミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 -
((5 - (2 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) アミノ)
- 4 - ((4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル)
- 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イ
ル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(E) - 4 - (ジメチルアミ
ノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ)
- 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン
- 1 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - メチル - 2 - ブテ
ンアミド、(S, E) - N - (5 - (2 - ((4 - シアノフェニル)
アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペ
ンチン - 1 - イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイ
ル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、(S, E) - N - (1 - ((5 -
(4 - (シクロプロピルアミノ) - 2 - ((3 - フルオロ - 4 -
メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン
- 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジ

メチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) - 4 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4 - シアノフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) アミノ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - メチル - 2 - ブテンアミド、(2 S, 4 R) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド、(2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、(2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((3 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド、(2 S, 4 S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド、(2 S, 4 R) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) - 4 - フルオロ - N - (5 - (2 - ((4 - フルオロフェニル) アミノ) - 4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - ペンチン - 1 - イル) ピロリジ

ン-2-カルボキサミド、(2S, 4S)-1-((E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド、(2S, 4R)-1-((E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド、(S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((4-フルオロフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド、(2S, 4S)-N-(5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)-1-((E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド、(E)-N-(2-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(1-((3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド、(S, E)-4-((5-((3-((2-((4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド)プロパンアミド)フェニル)エチル)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド、(S, E)-N-(1-((5-(2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1

ーイル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -4- (ジメチルアミノ) -N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) -4- (ジメチルアミノ) -N- (1- ((5- (2- ((2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -4- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) -4- (ジメチルアミノ) -N- (1- ((5- (2- ((2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -4- (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) -N- (1- ((5- (4- (シクロプロピルアミノ) -2- ((2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -4- (ジメチルアミノ) -N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) -4- (ジメチルアミノ) -N-メチル-N- (1- ((5- (2- ((3-メチルイソチアゾール-5-イル) アミノ) -4- (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -2-ブテンアミド、 (S, E) -4- (ジメチルアミノ) -N- (1- ((5- (4- ((3-メトキシプロピル) アミノ) -2- ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) -1- (4- (ジメチルアミノ) -2-ブテノイル) -N- (5- (4- ((3-メトキシプロピル) アミノ) -2- ((メトキシピリジン-4-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) -4-ペンチン-1-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド、 (2S, 4S) -1- ((E) -4- (ジメチルアミノ) -2-ブテノイル) -4-フルオロ-N- (5- (4- ((3-メトキシプロピ

ル) アミノ) - 2 - ((メトキシピリジン-4-イル) アミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド、 (S, E) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2-ブテノイル) - N - (5 - (2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド、 (2S, 4S) - 1 - ((E) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2-ブテノイル) - 4-フルオロ-N - (5 - (2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-

1-イル) ピロリジン-2-カルボキサミド、 (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ) - 4 - (プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 2-オキソエチル) - N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((4-メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (1 - ((5 - (2 - ((3-フルオロフェニル) アミノ) - 4-モルホリノピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) - N-メチル-2-ブテンアミド、 (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (2 - ((5 - (2 - ((4-フルオロフェニル) アミノ) - 4 - ((3-フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-イル) - 4 - ペンチン-1-イル) アミノ) - 2-オキソエチル) - N-メチル-2-ブテンアミド、 (S, E) - N - (1 - ((5 - (2 - ((4-シアノフェニル) アミノ) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル)

ー4ーペンチンー1ーイル) アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー4ー(ジメチルアミノ))ーNーメチルー2ーブテンアミド、
(S, E)ーNー(1ー((5ー(2ー((4ーシアノフェニル) アミノ)ー4ー((3ーフルオロプロピル) アミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル) アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー4ー(ジメチルアミノ))ーNーメチルー2ーブテンアミド、(S, E)ー4ー(ジメチルアミノ))ーNー(1ー((5ー(4ー(エチルアミノ)ー2ー((1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル) アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ーNーメチルー2ーブテンアミド、(S, E)ーNー(1ー((5ー(4ー(シクロプロピルアミノ)ー2ー((1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル) アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー4ー(ジメチルアミノ))ーNーメチルー2ーブテンアミド、(S, E)ー4ー(ジメチルアミノ))ーNーメチルーNー(1ー((5ー(2ー((1ーメチルー1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ)ー4ー(メチルアミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル) アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー2ーブテンアミド、(S, E)ーNー(5ー(2ー((1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ)ー4ー(メチルアミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル)ー1ー(4ー(ジメチルアミノ)ー2ーブテノイル) ピロリジンー2ーカルボキサミド、(S, E)ーNー(5ー(2ー((1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ)ー4ー(エチルアミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ーペンチンー1ーイル)ー1ー(4ー(ジメチルアミノ)ー2ーブテノイル) ピロリジンー2ーカルボキサミド、(S, E)ーNー(5ー(2ー((1Hーインダゾールー5ーイル) アミノ)ー4ー((3ーメトキシプロピル) アミノ) ピリミジンー5ーイル)ー4ー

-ペンチン-1-イル)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテ
 ノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド、(E)-4-(ジメチル
 アミノ)-N-((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-(
 (3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミ
 ジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソ
 プロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-4-
 -(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-(((1S, 3R)-3-
 -((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-4-(プロピルア
 ミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロブチル)アミノ)-
 1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド、
 (E)-N-((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-(((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-
 5-イル)エチニル)シクロブチル)アミノ)-1-オキソプロパン
 -2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンア
 ミド、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-(((1
 S, 3R)-3-((2-((3-フルオロフェニル)アミノ)-
 4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロブチ
 ル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-
 ブテンアミド、(E)-N-((S)-1-(((1S, 3R)-3-
 -((2-((4-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ
)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロブチル)アミノ)-1-
 オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル
 -2-ブテンアミド、(E)-N-((S)-1-(((1S, 3R
)-3-((2-((3-シアノフェニル)アミノ)-4-(メチル
 アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロブチル)アミノ)
 -1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-
 メチル-2-ブテンアミド、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-
 ((S)-1-(((1S, 3R)-3-((2-((3-フルオロ

-4-メトキシフェニル) アミノ) -4-(メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ) -1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-((1S, 3R)-3-((2-((4-フルオロフェニル) アミノ)-4-(メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-N-((S)-1-((1S, 3R)-3-((2-((3-シアノフェニル) アミノ)-4-(シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-((1S*, 3R*)-3-((2-((2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-4-(ジメチルアミノ)-N-((S)-1-((1S, 3R)-3-((2-((2-メトキシピリジン-4-イル) アミノ)-4-(プロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-N-((S)-1-((1S, 3R)-3-((2-((4-シアノフェニル) アミノ)-4-(メチルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロヘキシル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド、(E)-N-((S)-1-((1S*, 3R*)-3-((2-((4-シアノフェニル) アミノ)-4-(シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-イル) エチニル) シクロブチル) アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) -4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2

ーブテンアミド、(E)ーNー((S)ー1ー((1S*, 3R*
)ー3ー((4ー(シクロプロピルアミノ)ー2ー((4ーフルオロ
 フェニル)アミノ)ピリミジンー5ーイル)エチニル)シクロブチル
)アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー4ー(ジメチルアミ
 ノ)ーNーメチルー2ーブテンアミド、(E)ーNー((S)ー1ー
 ((1S*, 3R*)ー3ー((4ー(シクロプロピルアミノ)ー
 2ー((3ーフルオロー4ーメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン
 ー5ーイル)エチニル)シクロブチル)アミノ)ー1ーオキソプロパ
 ンー2ーイル)ー4ー(ジメチルアミノ)ーNーメチルー2ーブテン
 アミド、(E)ー4ー(ジメチルアミノ)ーNー((S)ー1ー((
 (1S, 3R)ー3ー((2ー((3ーフルオロフェニル)アミノ)
 ー4ー((3ーフルオロプロピル)アミノ)ピリミジンー5ーイル)
 エチニル)シクロブチル)アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル
)ーNーメチルー2ーブテンアミド、(E)ーNー((S)ー1ー((
 (1S, 3R)ー3ー((2ー((4ーシアノフェニル)アミノ)
 ー4ー((3ーフルオロプロピル)アミノ)ピリミジンー5ーイル)
 エチニル)シクロブチル)アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル
)ー4ー(ジメチルアミノ)ーNーメチルー2ーブテンアミド、(E
)ー4ー(ジメチルアミノ)ーNー((S)ー1ー((1S, 3R
)ー3ー((2ー((3ーフルオロフェニル)アミノ)ー4ー((3
 ーメトキシプロピル)アミノ)ピリミジンー5ーイル)エチニル)シ
 クロブチル)アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ーNーメチ
 ルー2ーブテンアミド、(E)ーNー((S)ー1ー((1S, 3
 R)ー3ー((2ー((4ーシアノフェニル)アミノ)ー4ー((3
 ーメトキシプロピル)アミノ)ピリミジンー5ーイル)エチニル)シ
 クロブチル)アミノ)ー1ーオキソプロパンー2ーイル)ー4ー(ジ
 メチルアミノ)ーNーメチルー2ーブテンアミド、(E)ー4ー(ジ
 メチルアミノ)ーNー((S)ー1ー((1S, 3R)ー3ー((

2-((3-フルオロ-4-メトキシフェニル)アミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-2-ブテンアミド、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-(1-((5-(2-((2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-ブテンアミド、(S, E)-N-(1-((5-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルアミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-2-ブテンアミド、(S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、(S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、(S, E)-1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)-N-(5-(2-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、(S, E)-4-(ジメチルアミノ)-N-メチル-N-(1-((5-(2-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)アミノ)-4-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)-4-ペンチン-1-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-2-ブテンアミド、(S, E)-1-(4-

ー（ジメチルアミノ）ー２ーブテノイル）ーNー（５ー（２ー（（３ーメチルー１Hーピラゾロ〔３，４ーb〕ピリジンー５ーイル）アミノ）ー４ー（プロピルアミノ）ピリミジンー５ーイル）ー４ーペンチンー１ーイル）ピロリジンー２ーカルボキサミドおよび（S，E）ー１ー（４ー（ジメチルアミノ）ー２ーブテノイル）ーNー（５ー（２ー（（３ーメトキシー１Hーピラゾロ〔３，４ーb〕ピリジンー５ーイル）アミノ）ー４ー（プロピルアミノ）ピリミジンー５ーイル）ー４ーペンチンー１ーイル）ピロリジンー２ーカルボキサミドから選ばれる化合物である請求項１に記載の化合物またはその塩。

- [請求項28] 請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。
- [請求項29] FLT3に関連する疾患または状態の処置のための請求項２８に記載の医薬組成物。
- [請求項30] 急性骨髄性白血病の処置のための請求項２８に記載の医薬組成物。
- [請求項31] 請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含有するFLT3阻害剤。