

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6204568号
(P6204568)

(45) 発行日 平成29年9月27日 (2017. 9. 27)

(24) 登録日 平成29年9月8日 (2017. 9. 8)

(51) Int. Cl.

F I

CO7D 471/14 (2006.01)
 CO7D 471/20 (2006.01)
 CO7D 487/04 (2006.01)
 CO7D 487/14 (2006.01)
 CO7D 487/20 (2006.01)

CO7D 471/14 102
 CO7D 471/20
 CO7D 487/04 136
 CO7D 487/04 142
 CO7D 487/04 153

請求項の数 20 (全 198 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-509281 (P2016-509281)
 (86) (22) 出願日 平成26年4月22日 (2014. 4. 22)
 (65) 公表番号 特表2016-521273 (P2016-521273A)
 (43) 公表日 平成28年7月21日 (2016. 7. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/075943
 (87) 国際公開番号 W02014/173289
 (87) 国際公開日 平成26年10月30日 (2014. 10. 30)
 審査請求日 平成29年3月6日 (2017. 3. 6)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2013/074728
 (32) 優先日 平成25年4月25日 (2013. 4. 25)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 515294972
 ベイジーン, リミテッド
 イギリス領 ケイマン諸島, グランド ケ
 イマン, カマナ ベイ ケーワイ1-11
 08, ジョージ タウン, ビーオー ボッ
 クス 1348, ソラリス アベニュー
 94, ムーラン オザンヌ コーポレート
 サービスズ (ケイマン) リミテッド内

(74) 代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

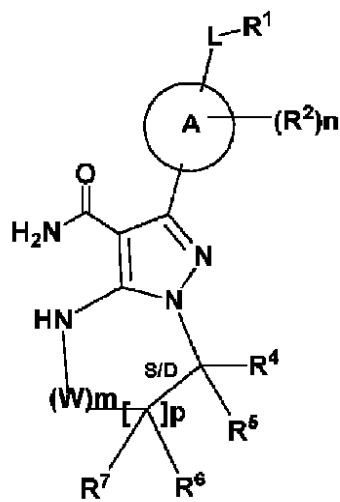
(54) 【発明の名称】 タンパク質キナーゼ阻害剤としての縮合複素環化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩（式中、

Aは、N、SまたはOの0から3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族環であり；

各Wは、独立に $-(CH_2)-$ または $-C(O)-$ であり；

Lは、結合、 CH_2 、 NR^{12} 、OまたはSであり；

S/Dは、単結合または二重結合であり、二重結合の場合、 R^5 および R^7 は存在せず；

mは0または1から4の整数であり；

nは0または1から4の整数であり、ここでnが1より大きい場合、各 R^2 は異なり得；

pは0または1から2の整数であり、ここでpが0であり、mが0ではない場合、およびpが1より大きい場合、各 R^6 および R^7 は異なり得；

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されているもよく、ここで(R^4 および R^5)または(R^4 および R^6)または(R^6 および R^7)または(pが2である場合の R^6 および R^6)は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されているもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得；

R^2 は、ハロゲン、アルキル、 $-S-$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり；

R^{12} は、Hまたは低級アルキルであり；

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、H、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和または不飽和ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；ここで(R^{13} および R^{14})および/または(R^{14} および R^{15})は、それらが連結される(1または複数の)原子と一緒にあって、それぞれ少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されているもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得；

R^{16} は、ハロゲン、置換または未置換アルキル、置換または未置換アルケニル、置換または未置換アルキニル、置換または未置換シクロアルキル、置換または未置換アリール、置換または未置換ヘテロアリール、置換または未置換ヘテロシクリル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(=NR')$ 、 $-NR'COR'$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'CO_2R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR'SO_2NR'R''$ または $-NR'SO_2R''$ であり、ここで R' 、 R'' および R''' は独立に、水素、ハロゲン、置換または未置換アルキル、置換または未置換アルケニル、置換または未置換アルキニル、置換または未置換シクロアルキル、置換または未置換アリール、置換または未置換ヘテロアリール、置換または未置換ヘテロシクリルであり、ここで(R' および R'')および/または(R'' および R''')は、それらが連結される原子と一緒にあって、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得る。)

【請求項2】

次の1以上の実施形態を含む、請求項1に記載の化合物：

(a) S/Dは、二重結合であり、R⁵およびR⁷は存在しない；

(b) R¹は、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基R¹⁻⁶で置換されている；

(c) pは1であり、mは0、1または2である；

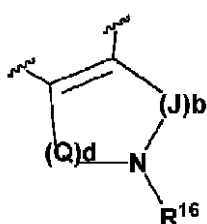
(d) Aはフェニルである；

(e) 各R²は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである；

(f) R⁴およびR⁶は、それらが連結される原子と一緒に、少なくとも1個の置換基R¹⁻⁶で置換されている；シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成する；

(g) R⁴およびR⁶は、それらが連結される原子と一緒に、式：

【化2】



の環（式中、Qは—CH₂—であり；Jは—CH₂—であり；dおよびbは、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。）を形成する；

(h) S/Dは単結合である；および/または

(i) pは0であり、R⁶およびR⁷は存在しない。

【請求項3】

(i) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；R¹が、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルが、少なくとも1個の置換基R¹⁻⁶で置換されている；R¹⁻⁶が、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

(i i) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；pが1であり、mが0、1または2であるか；または

(i i i) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；pが1であり、mが0、1または2であり；Aがフェニルであり；各R²が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

(i v) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；R⁴およびR⁶が、それらが連結される原子と一緒に、少なくとも1個の置換基R¹⁻⁶で置換されている；シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成するか；または

(v) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；R⁴およびR⁶が、それらが連結される原子と一緒に、少なくとも1個の置換基R¹⁻⁶で置換されている；シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し；Aがフェニルであり；各R²が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

(v i) S/Dが二重結合であり、R⁵およびR⁷が存在せず；R⁴およびR⁶が、そ

10

20

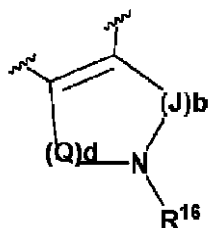
30

40

50

れらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し；pが1であり；mが0、1または2であり；Aがフェニルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり； R^4-R^6 環が、式：

【化3】



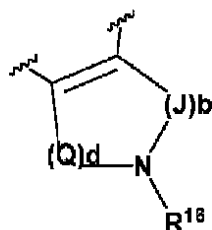
10

の環（式中、Qは $-CH_2-$ であり；Jは $-CH_2-$ であり；dおよびbは、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。）であるか；または

(vii) S/Dが二重結合であり、 R^5 および R^7 が存在せず； R^4 および R^6 が、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し；pが1であり；mが0、1または2であり；Aがフェニルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり； R^4-R^6 環が、式：

20

【化4】



30

の環（式中、Qは $-CH_2-$ であり；Jは $-CH_2-$ であり；dおよびbは、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。）であり； R^1 が、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルが、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよい；または

(viii) S/Dが単結合であり；pが1であり、mが0、1または2であり；Aがフェニルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

40

(ix) S/Dが単結合であり；pが1であり、mが0、1または2であり；Aがフェニルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、 R^1 が、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルが、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよく； R^{1-6} が、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

(x) S/Dが単結合であり；pが0であり、 R^6 および R^7 が存在せず；Aがフェニ

50

ルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

(x i) S/D が単結合であり； p が 0 であり、 R^6 および R^7 が存在せず； A がフェニルであり；各 R^2 が、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、 R^1 が、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルが、少なくとも 1 個の置換基 R^{1-6} で置換されているもよい、請求項 1 に記載の化合物。

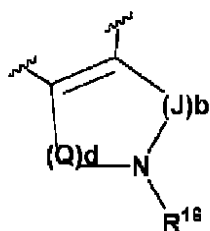
【請求項 4】

10

S/D が二重結合であり、 R^5 および R^7 が存在せず； p が 1 であり、 m が、0、1 または 2 であり； A がフェニルであるか；または

S/D が二重結合であり、 R^5 および R^7 が存在せず； p が 1 であり、 m が 0、1 または 2 であり； A がフェニルであり； R^4 および R^6 が、それらが連結される原子と一緒にあって、式：

【化 5】



20

の環（式中、 Q は $-CH_2-$ であり； J は $-CH_2-$ であり； d および b は、それぞれ独立に、0 または 1 から 4 の整数である。）を形成するか；または

S/D が単結合であり； p が 1 であり、 m が 0、1 または 2 であり； A がフェニルであるか；または

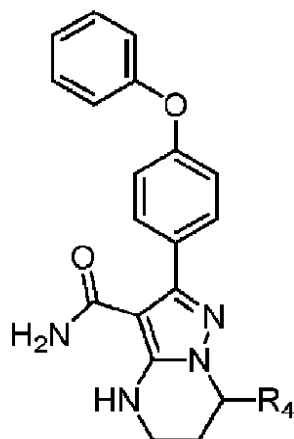
S/D が単結合であり； p が 0 であり、 R^6 および R^7 が存在せず； A がフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 5】

A がフェニルであり； W が $-(CH_2)-$ であり； L が O であり； S/D が単結合であり； m が 1 であり； n が 0 であり； p が 1 であり； R^1 がフェニルであり； R^2 が存在せず； R^5 が H であり； R^6 および R^7 が H であり；組み合わせ構造：

【化 6】



40

50

をつくる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が、N-含有 C 1-C 8 アルキル、N-含有 C 3-C 8 シクロアルキルおよびフェニルであり、それぞれ置換されていてもよい、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

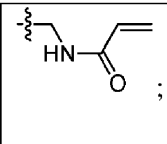
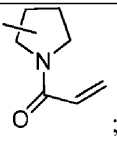
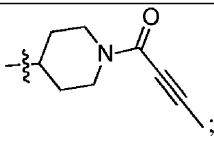
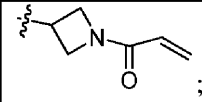
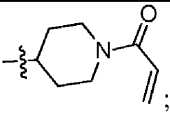
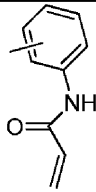
R^4 が、メチルアミン、アニリン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アザシクロヘプテニルであり、それぞれ、ベンジル、アシル、アクリロイル、置換アクリロイル、プロピオリルおよび置換プロピオリルから選択される部分で N-置換されている、請求項 5

10

【請求項 8】

R^4 が構造：

【表 1】

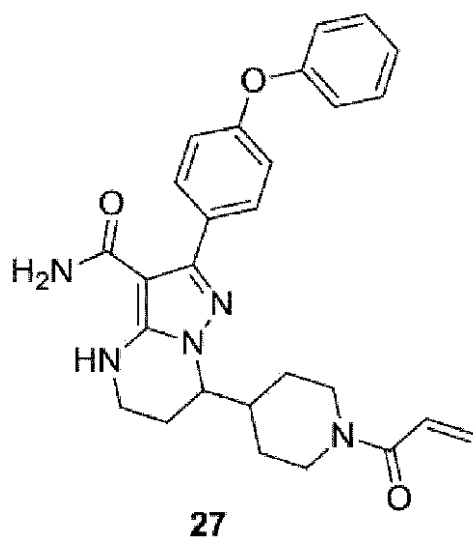
20

から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が、1-アクリロイルピペリジン-4-イル（化合物 27）であり、以下の構造式

30



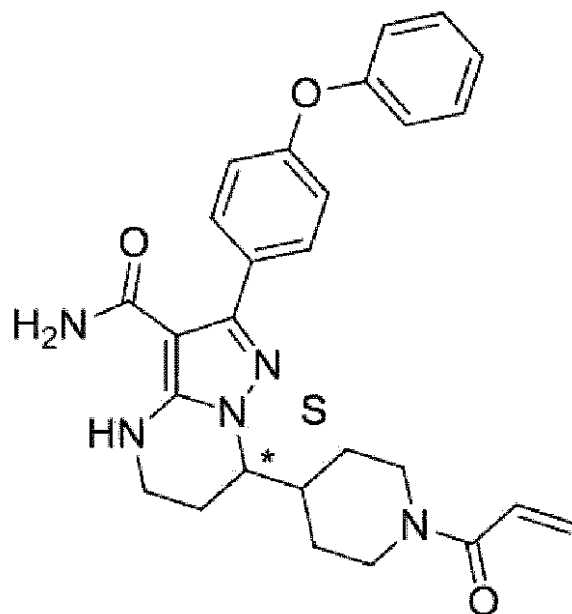
40

で示される、請求項 5 に記載の化合物。

50

【請求項 10】

R⁴ が、1-アクリロイルピペリジン-4-イル（化合物 27）の以下の構造の S 鏡像立体異性体である



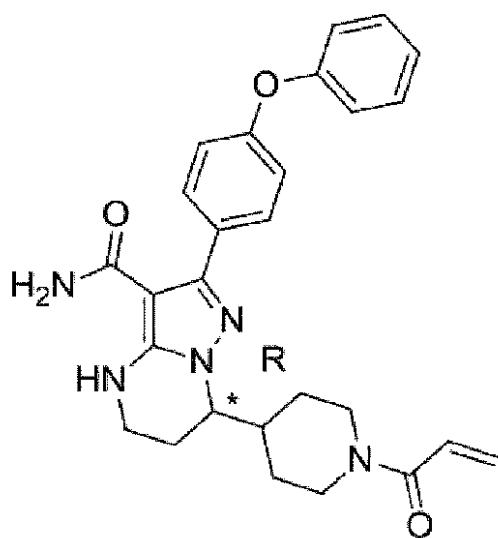
10

20

、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 11】

R⁴ が、1-アクリロイルピペリジン-4-イル（化合物 27）の以下の構造の R 鏡像立体異性体である



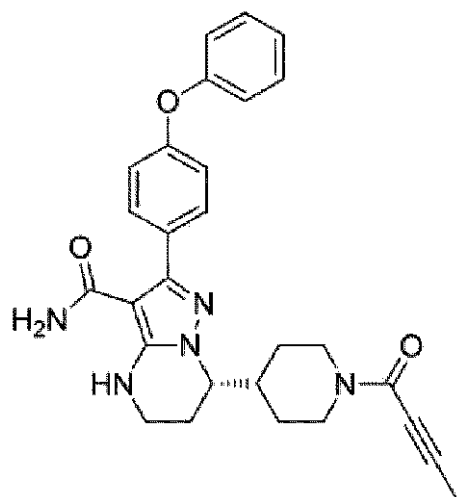
30

40

、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁴ が、1-(ブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル（化合物 176）であり、以下の構造式

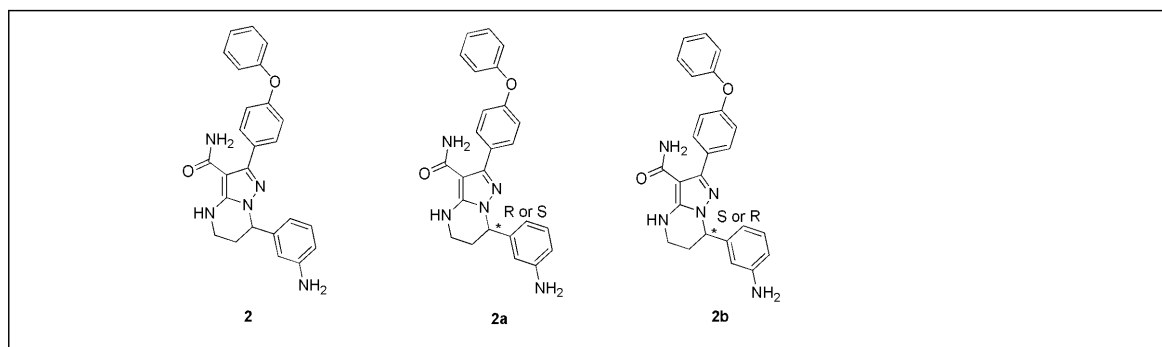


10

で示される、請求項 5 に記載の化合物。

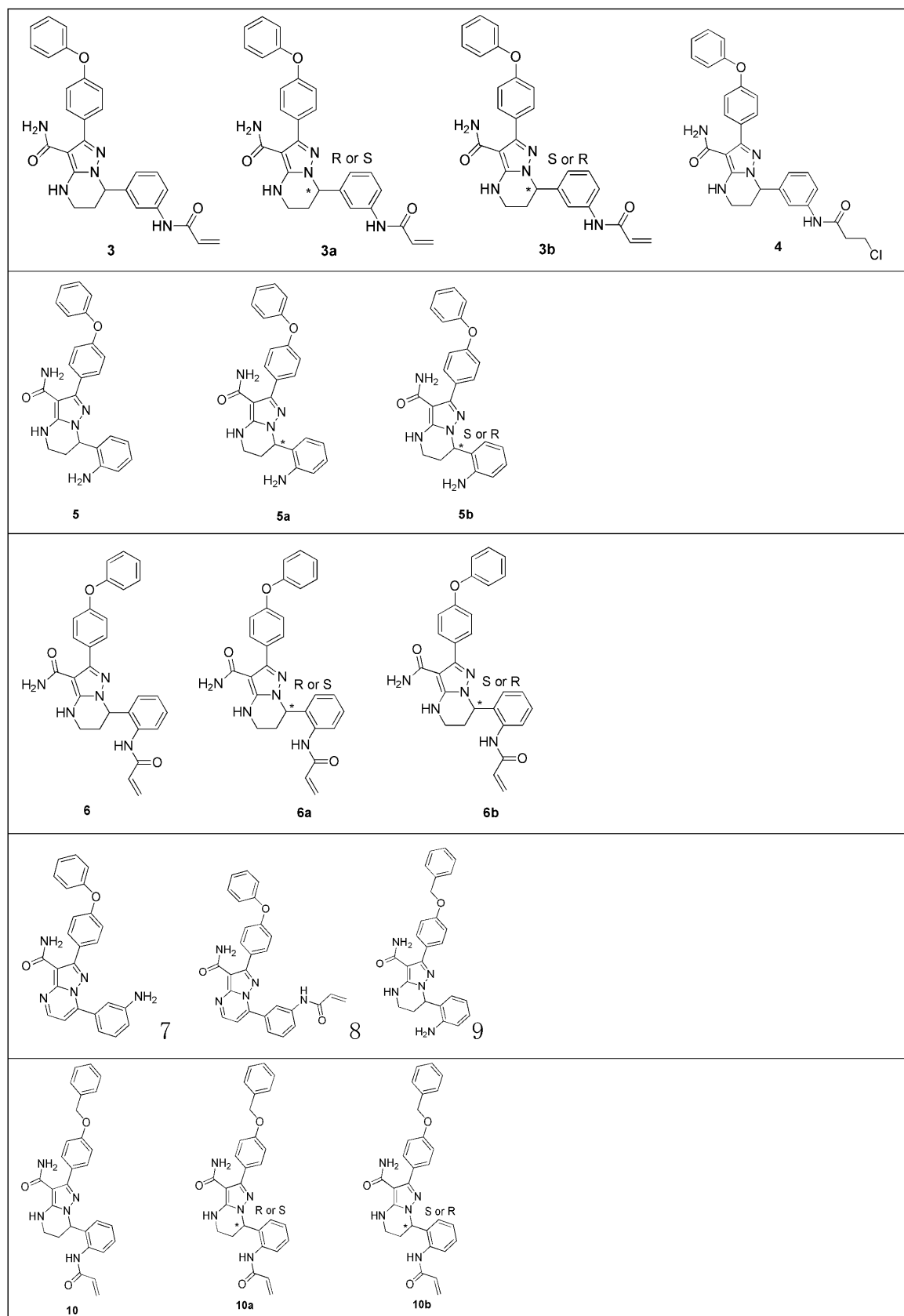
【請求項 1 3】

以下に示される化合物の群から選択される化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩



20

30

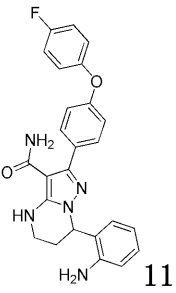
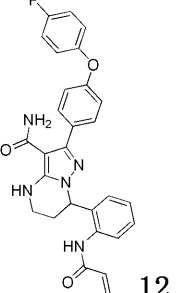
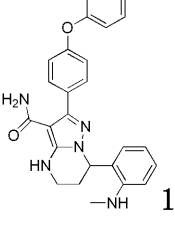
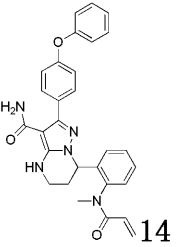
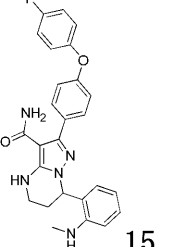
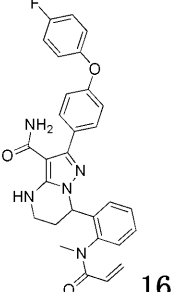
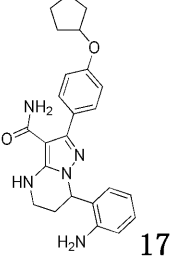
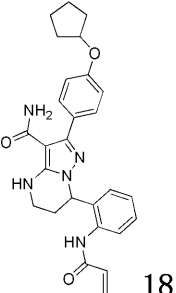
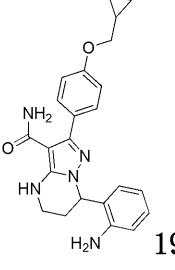
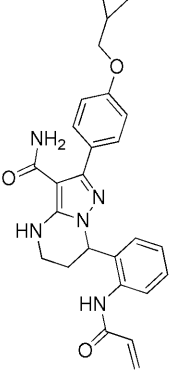
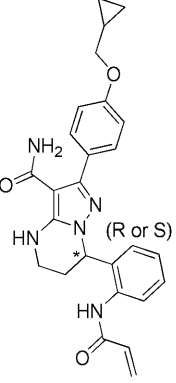
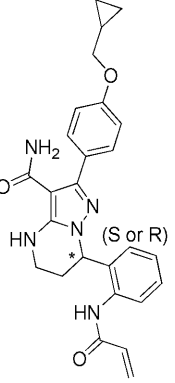


10

20

30

40

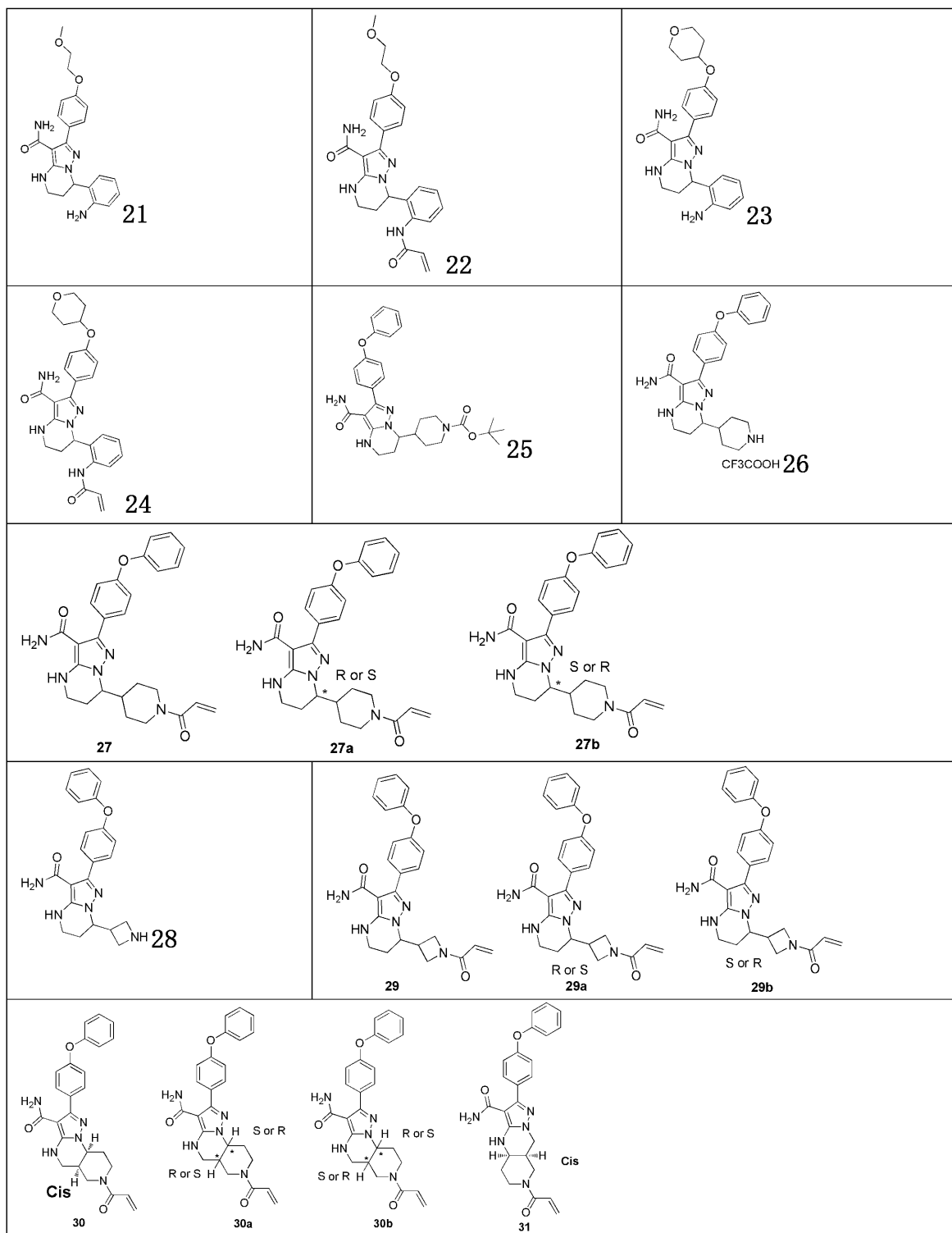
 11	 12	 13
 14	 15	 16
 17	 18	 19
 20	 20a	 20b

10

20

30

40

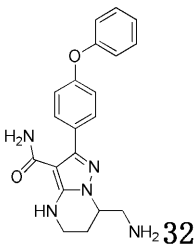
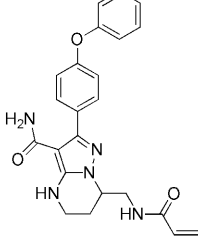
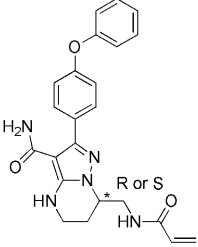
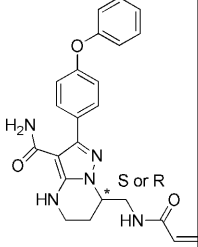
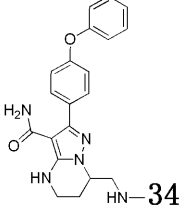
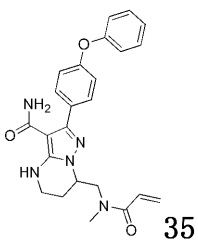
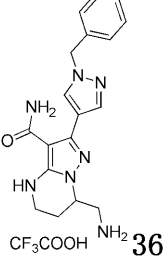
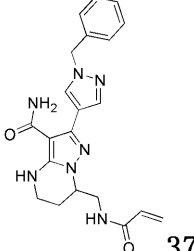
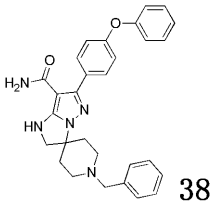
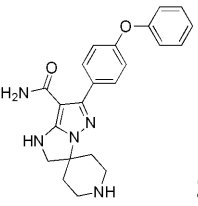
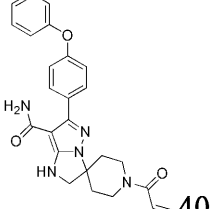
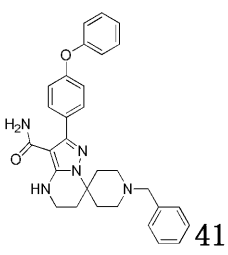
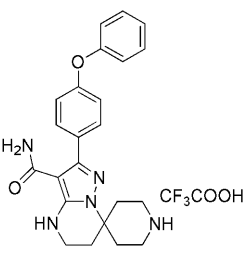
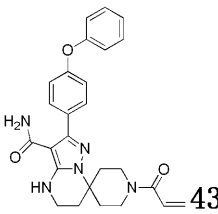
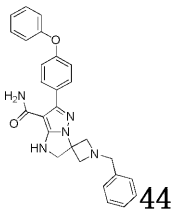
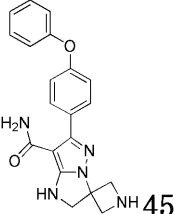
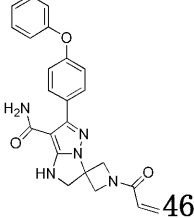
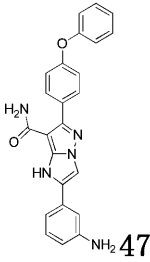
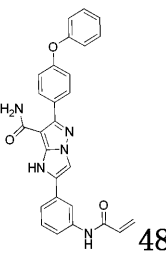


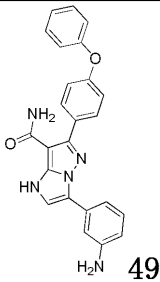
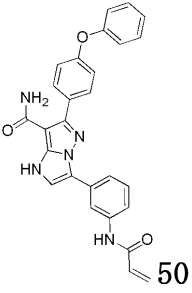
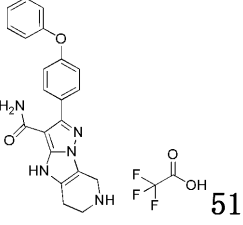
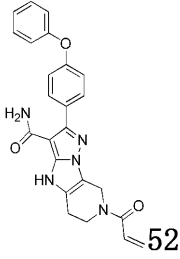
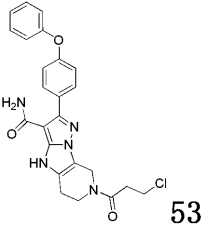
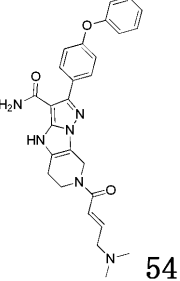
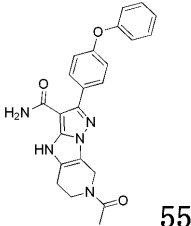
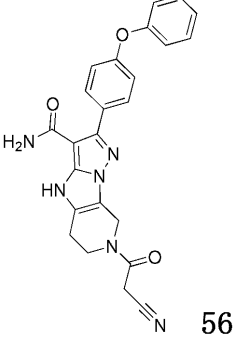
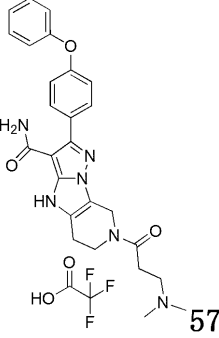
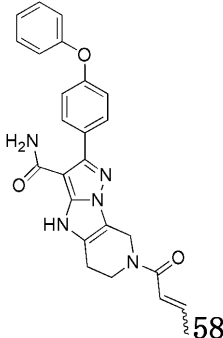
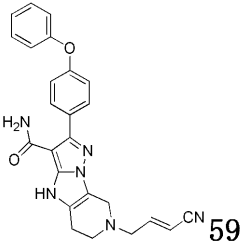
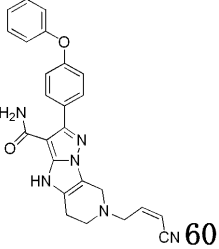
10

20

30

40

 32	 33	 33a	 33b
 34	 35	 36	10
 37	 38	 39	20
 40	 41	 42	30
 43	 44	 45	
 46	 47	 48	40

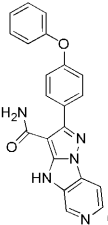
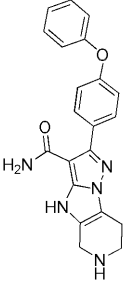
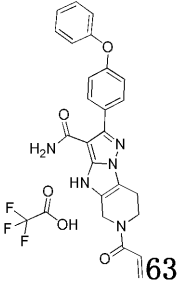
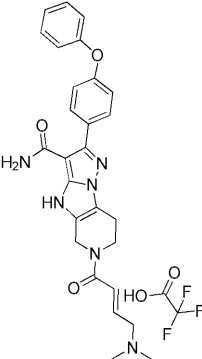
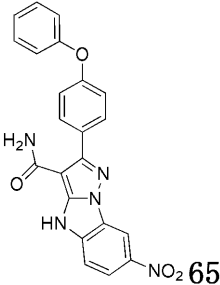
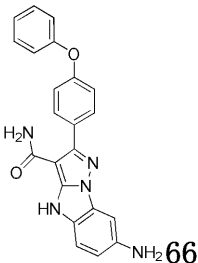
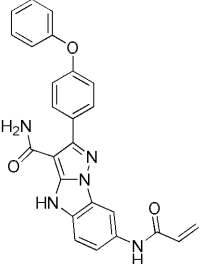
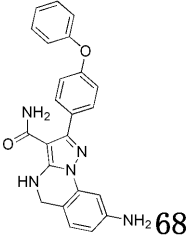
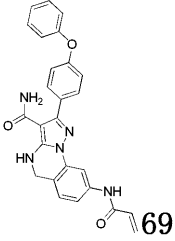
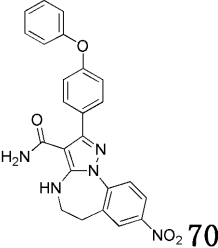
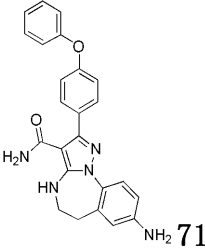
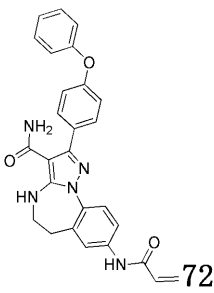
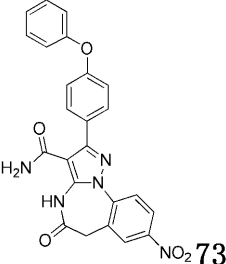
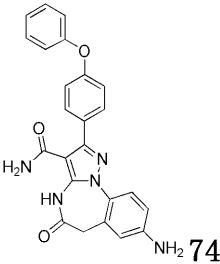
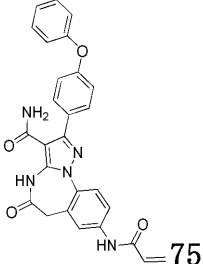
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60

10

20

30

40

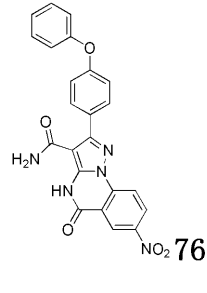
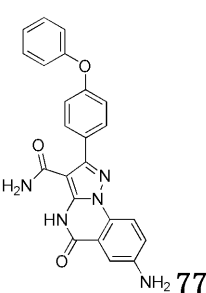
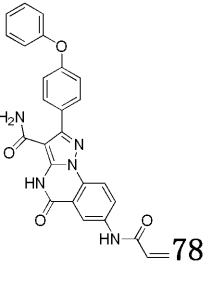
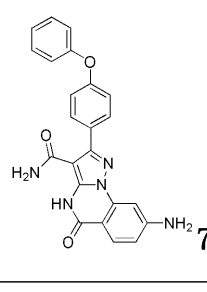
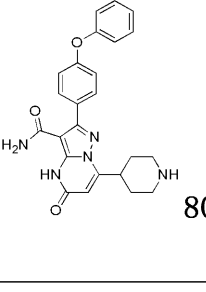
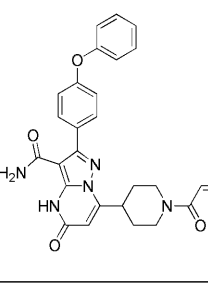
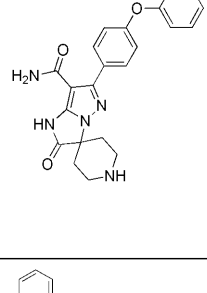
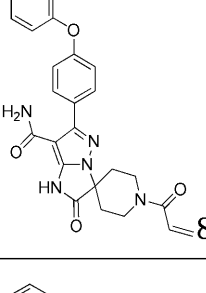
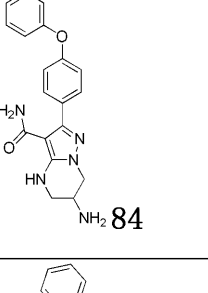
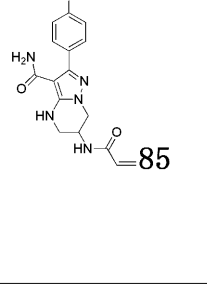
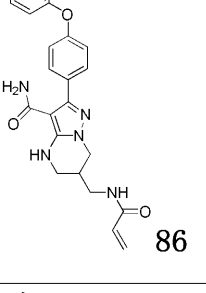
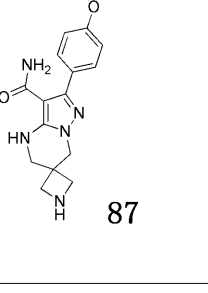
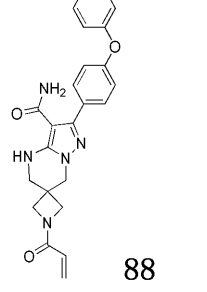
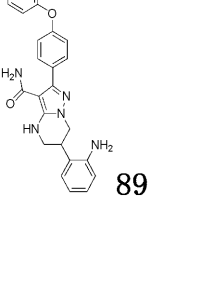
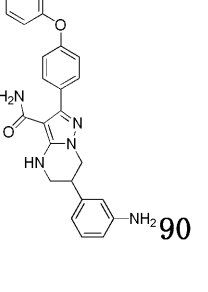
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75

10

20

30

40

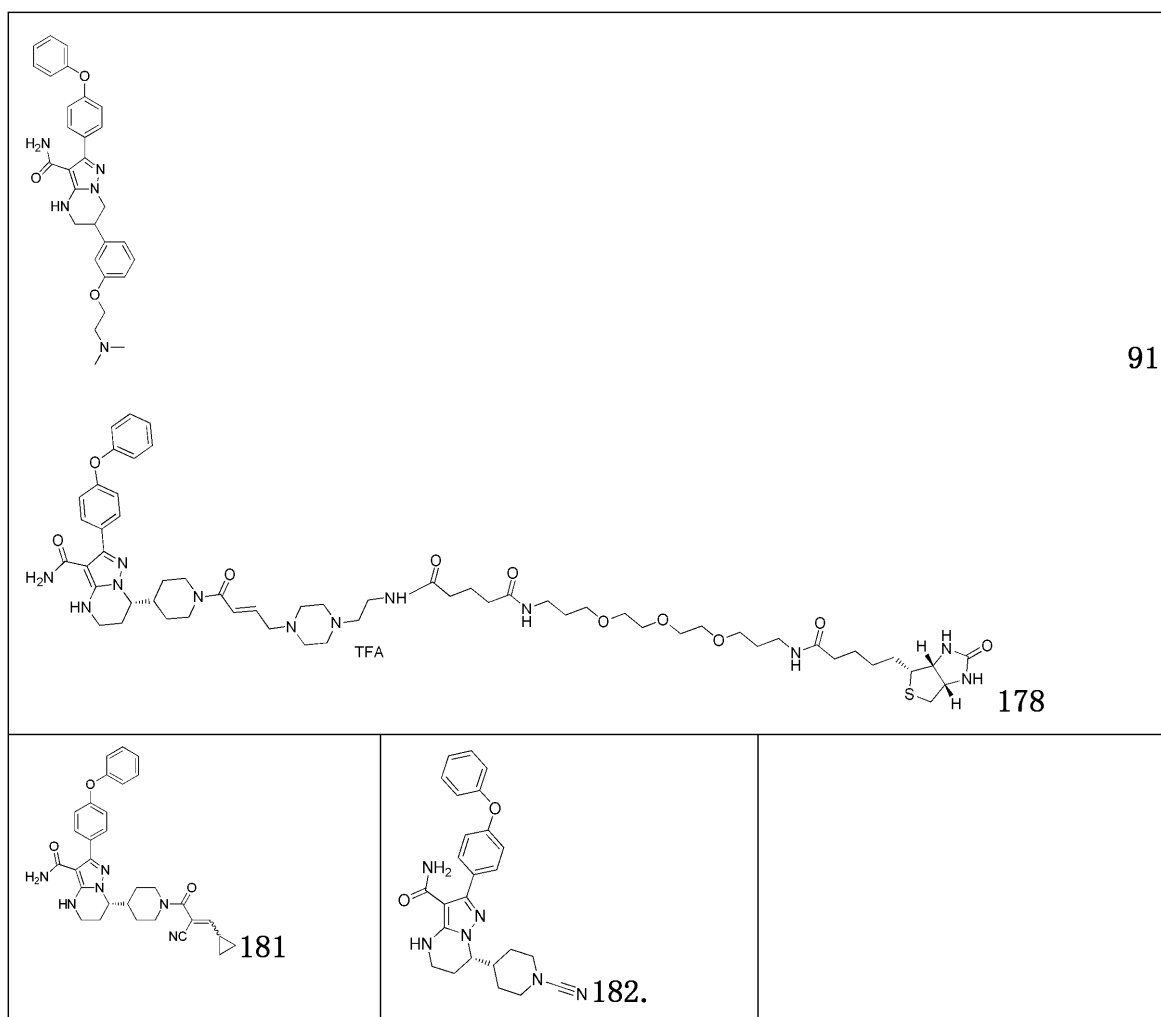
 76	 77	 78
 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90

10

20

30

40



10

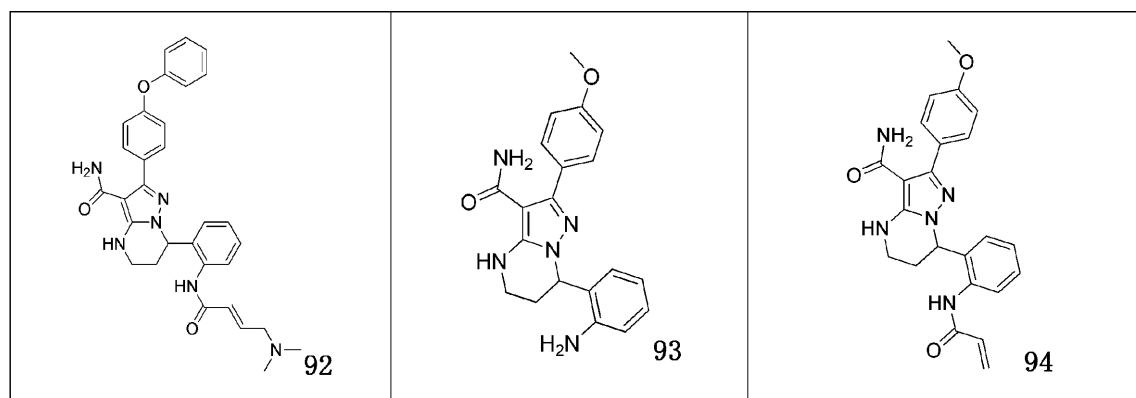
20

。

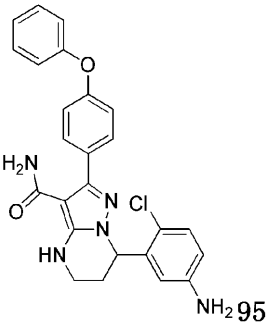
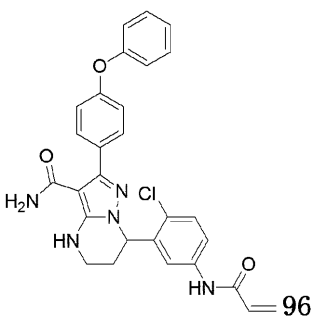
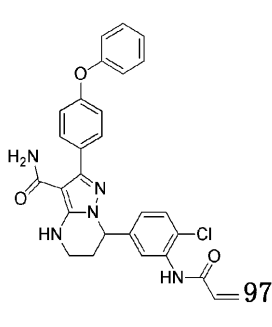
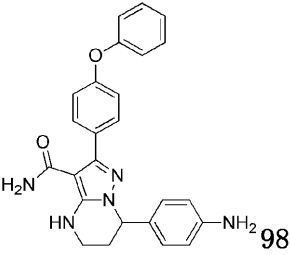
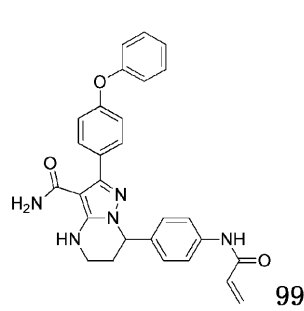
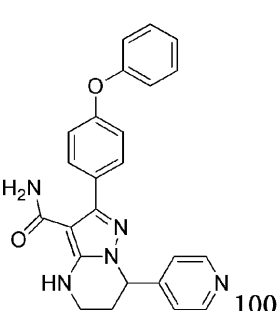
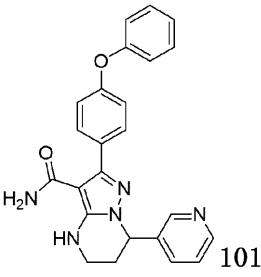
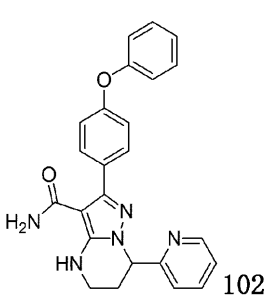
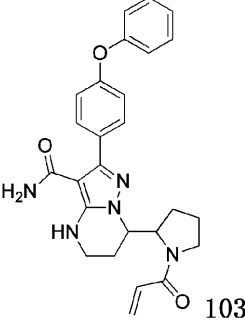
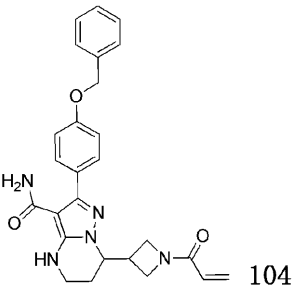
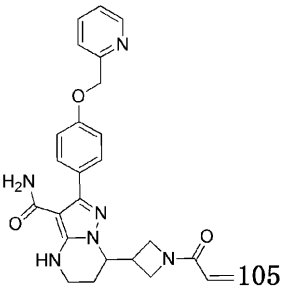
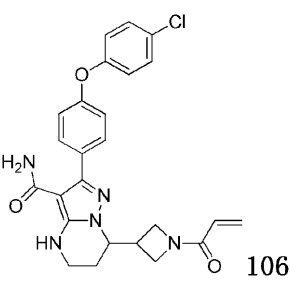
【請求項 1 4】

30

以下に示される化合物の群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩



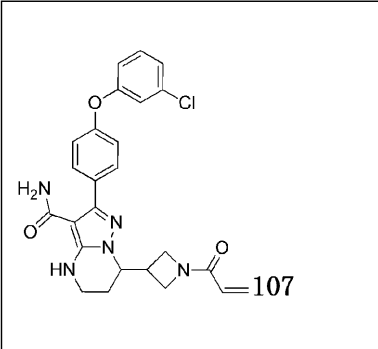
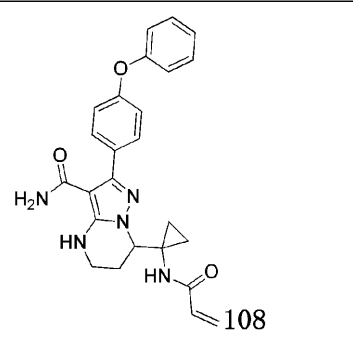
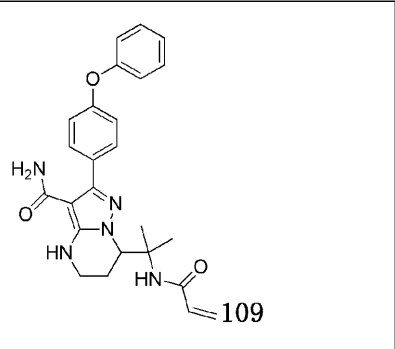
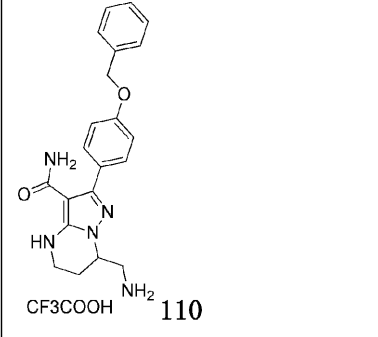
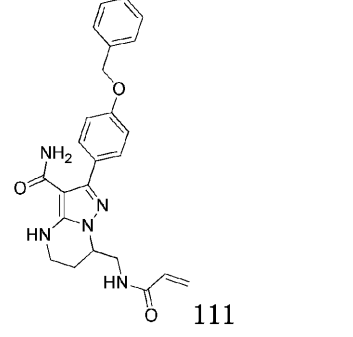
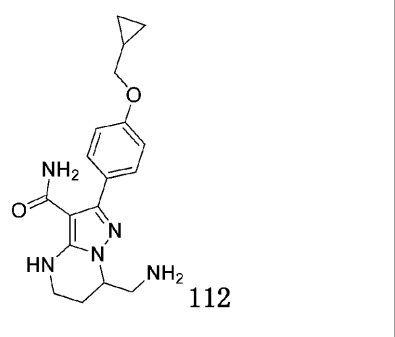
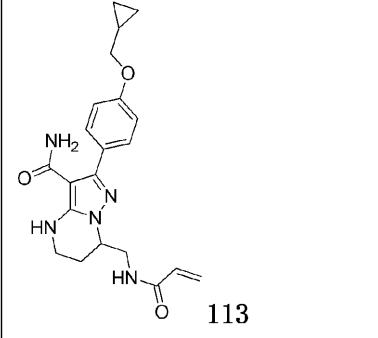
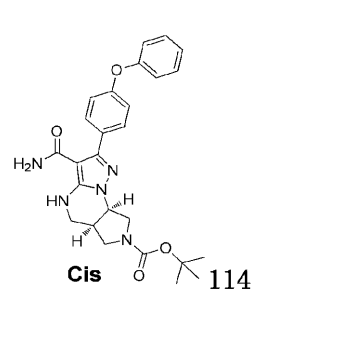
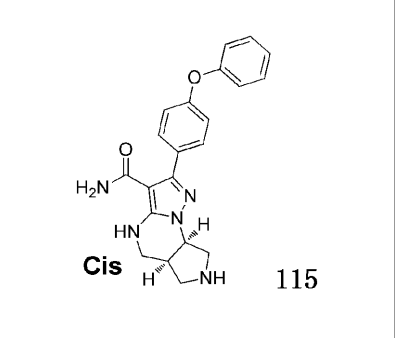
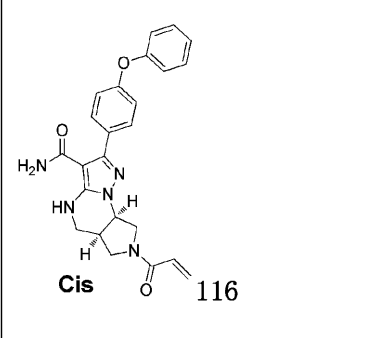
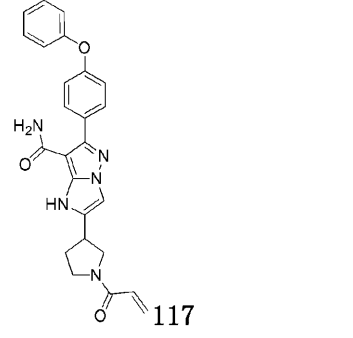
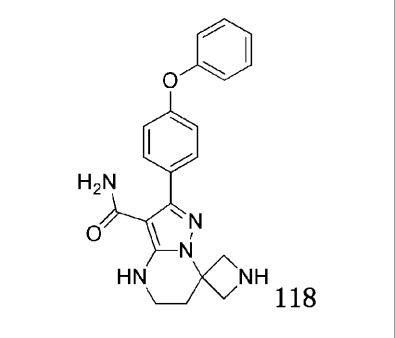
40

 95	 96	 97
 98	 99	 100
 101	 102	 103
 104	 105	 106

10

20

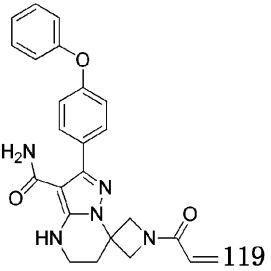
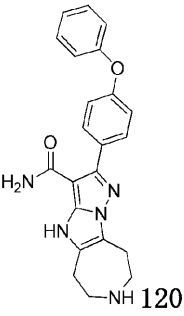
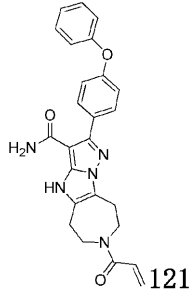
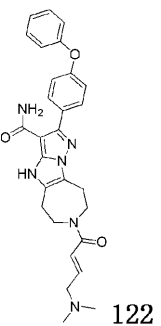
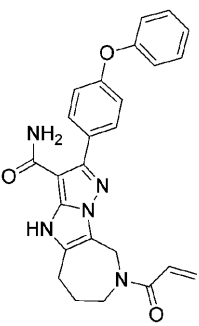
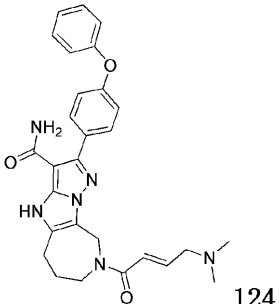
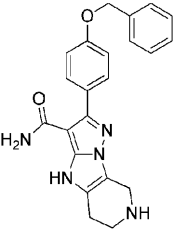
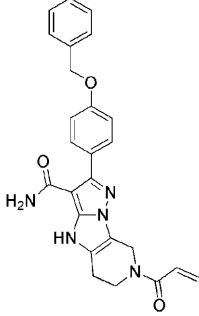
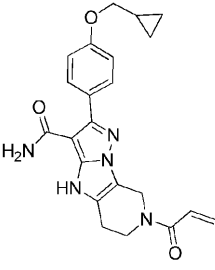
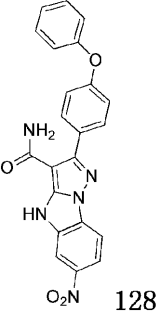
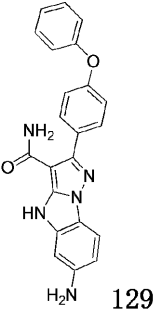
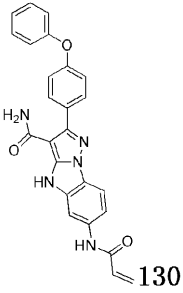
30

 107	 108	 109
 CF ₃ COOH 110	 111	 112
 113	 Cis 114	 Cis 115
 Cis 116	 117	 118

10

20

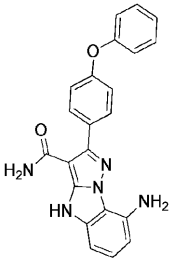
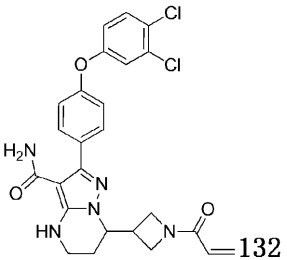
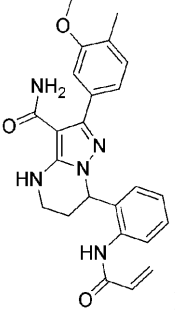
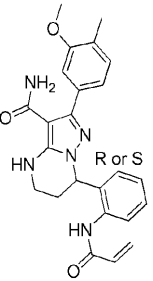
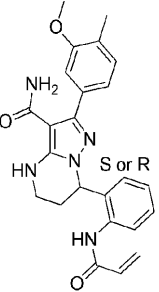
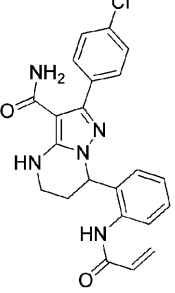
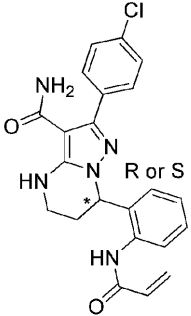
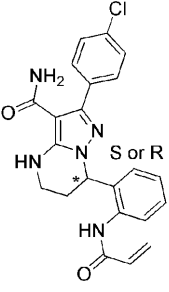
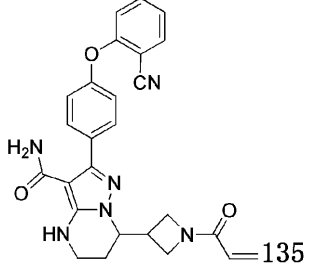
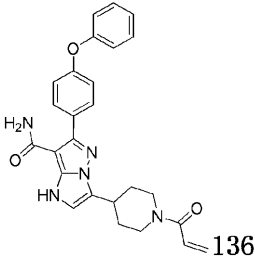
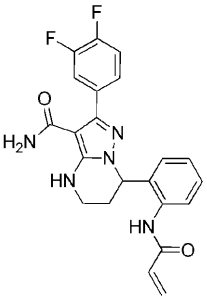
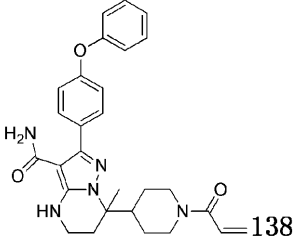
30

 119	 120	 121
 122	 123	 124
 125	 126	 127
 128	 129	 130

10

20

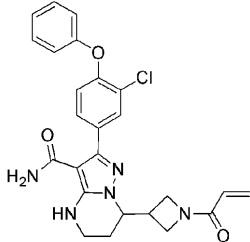
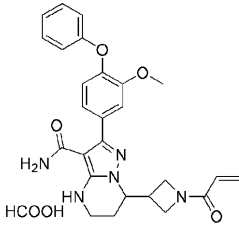
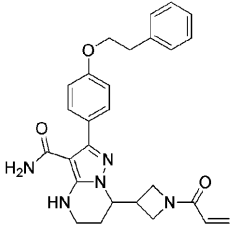
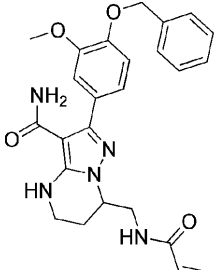
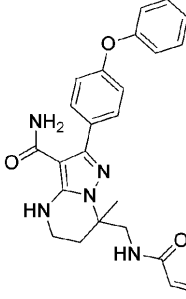
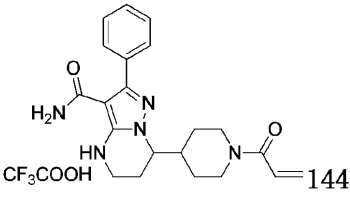
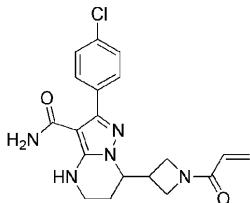
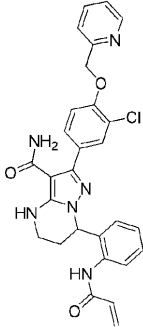
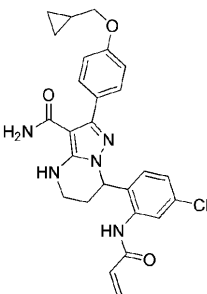
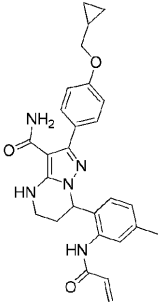
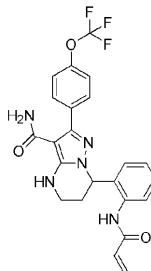
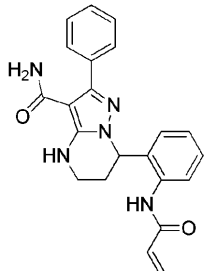
30

 131	 132	 133
 133a (peak 1)	 133b (peak 2)	 134
 134a (peak 1)	 134b (peak 2)	 135
 136	 137	 138

10

20

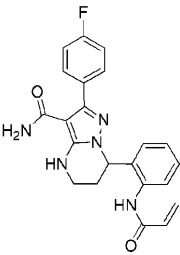
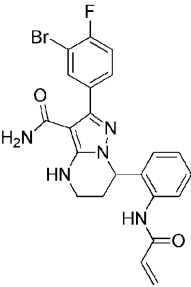
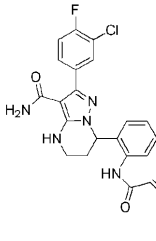
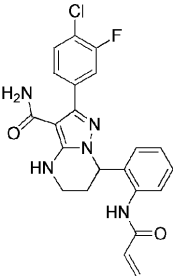
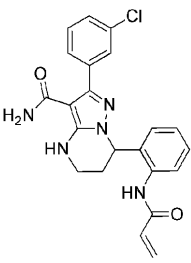
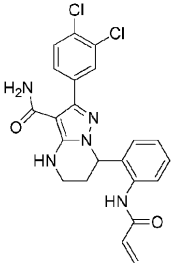
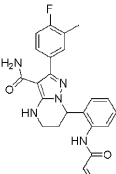
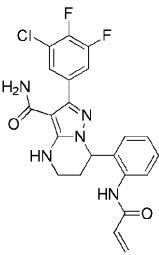
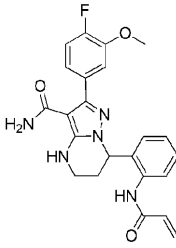
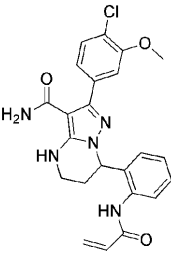
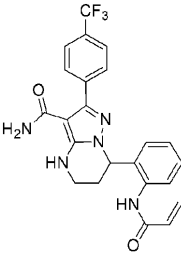
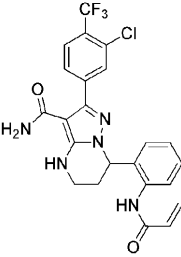
30

 139	 140	 141
 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150

10

20

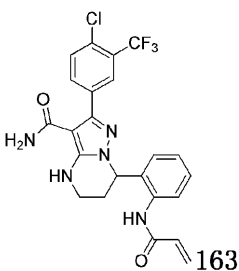
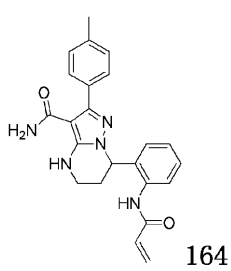
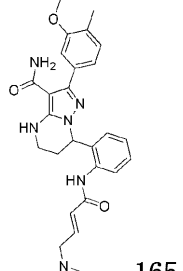
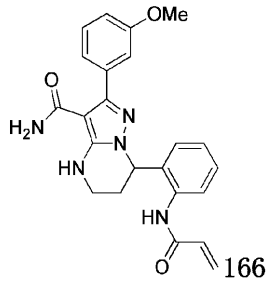
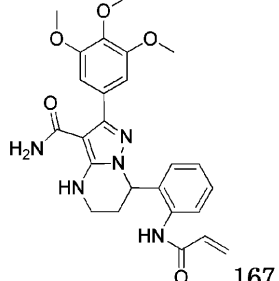
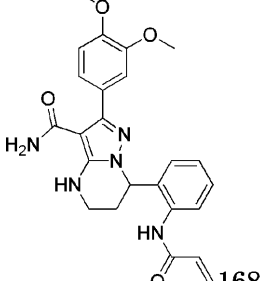
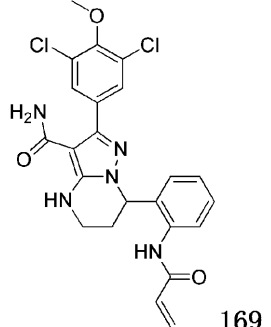
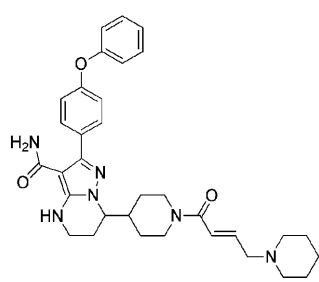
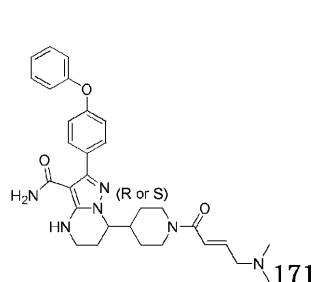
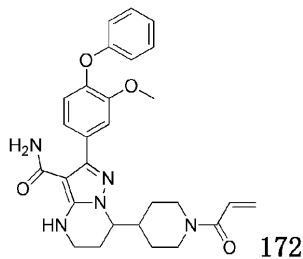
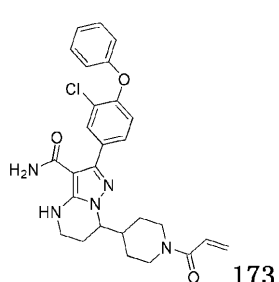
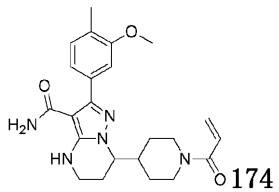
30

 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162

10

20

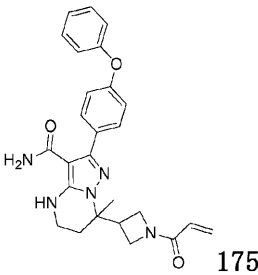
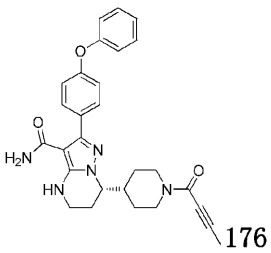
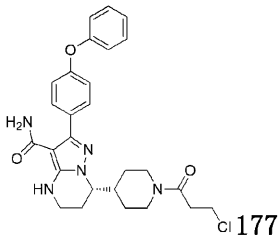
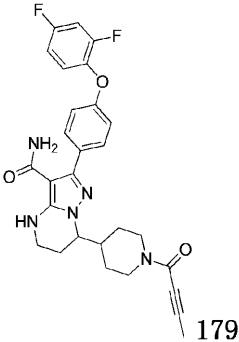
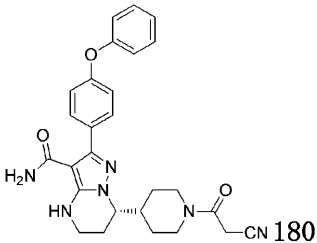
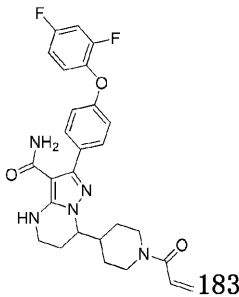
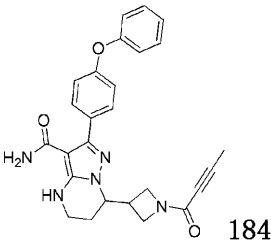
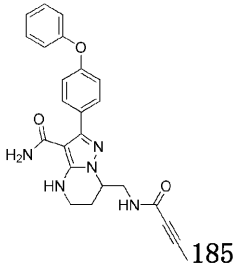
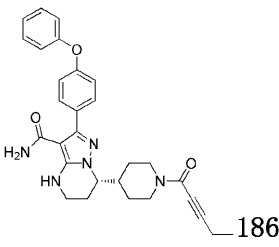
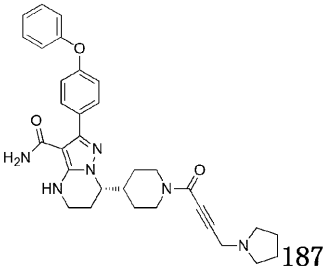
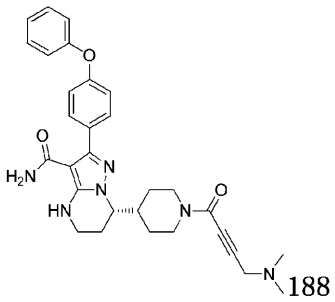
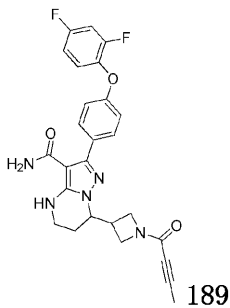
30

 163	 164	 165.
 166	 167	 168
 169	 170	 171
 172	 173	 174

10

20

30

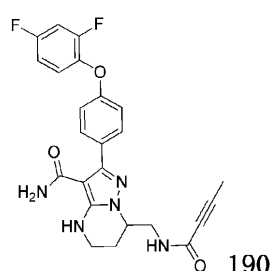
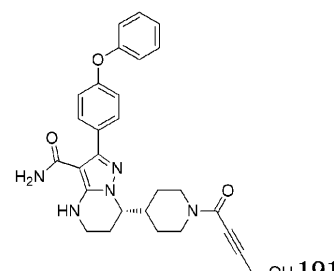
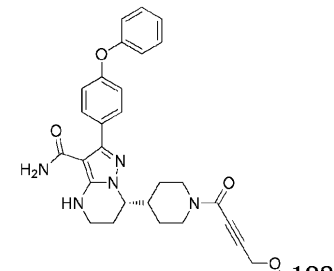
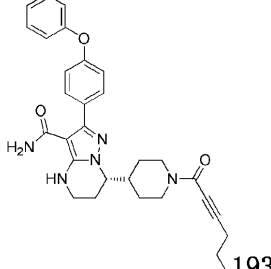
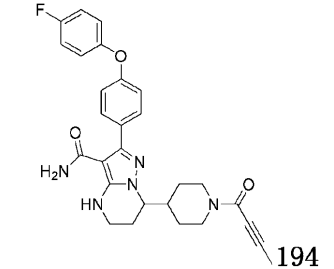
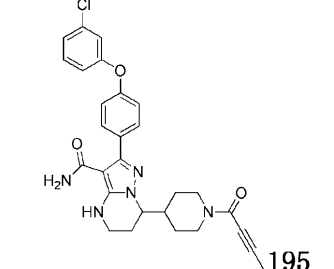
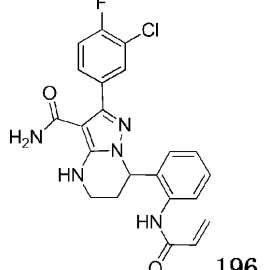
 175	 176	 177
 179	 180	 183
 184	 185	 186
 187	 188	 189

10

20

30

40

 190	 191	 192
 193	 194	 195
 196.		

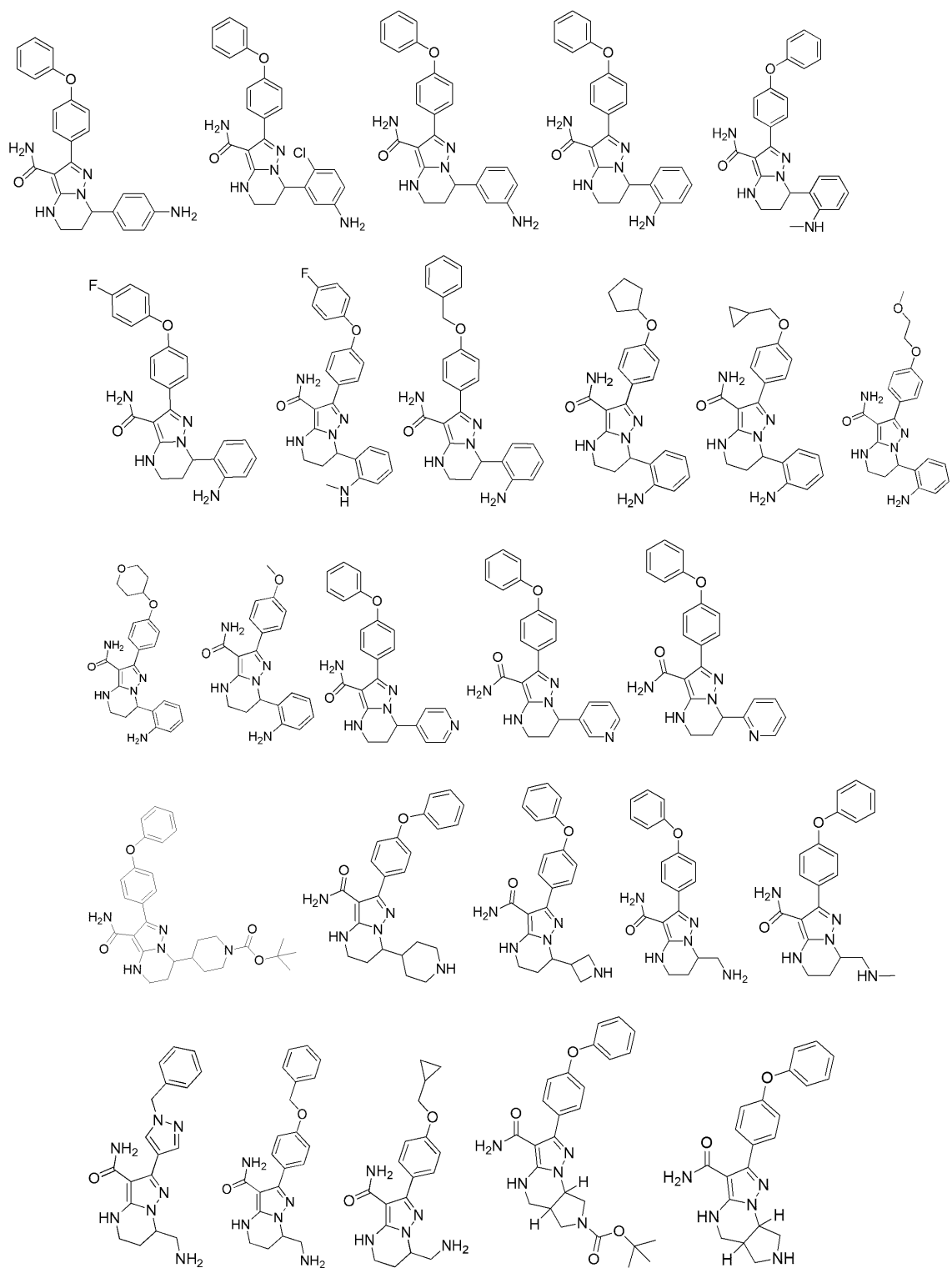
10

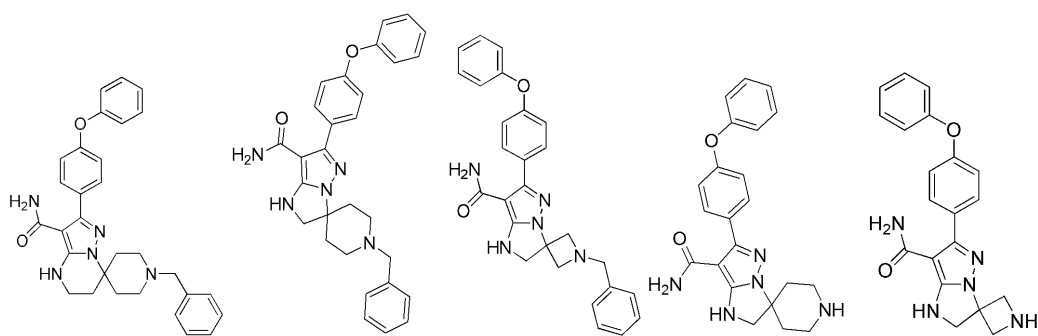
20

30

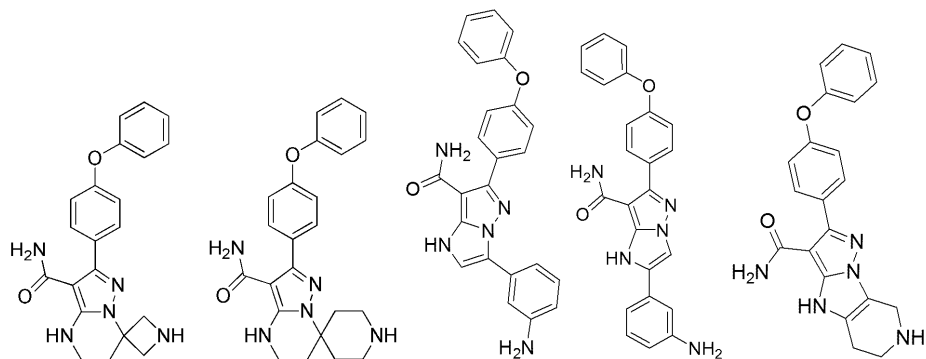
【請求項 15】

以下に示される化合物の群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩

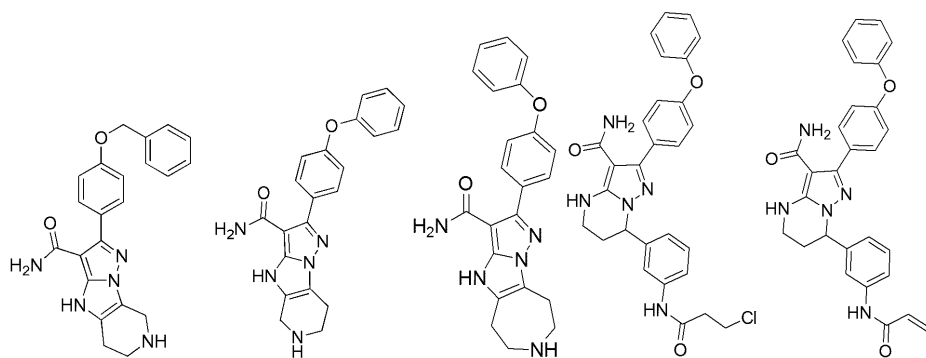




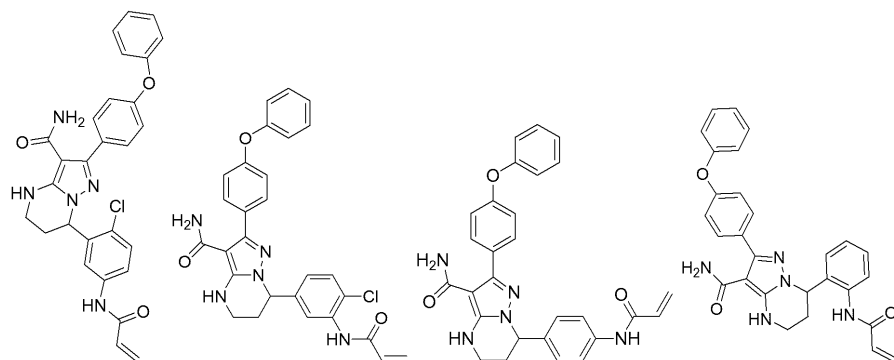
10



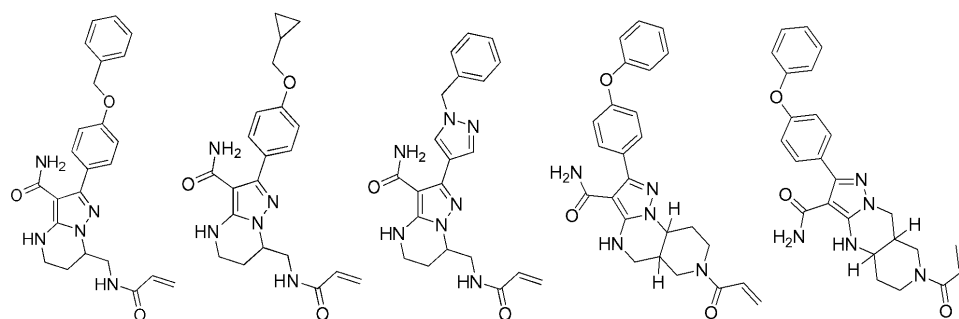
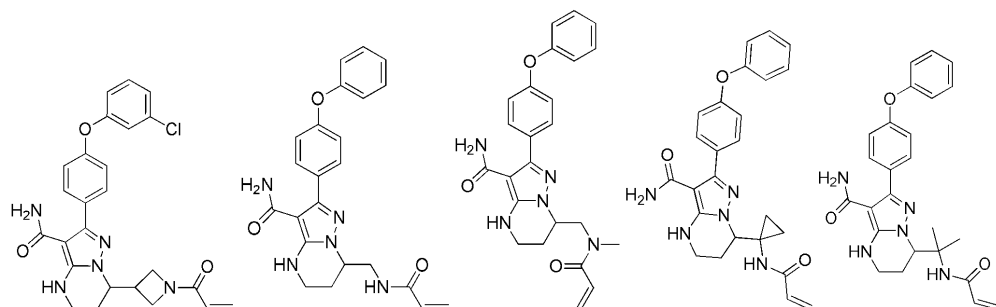
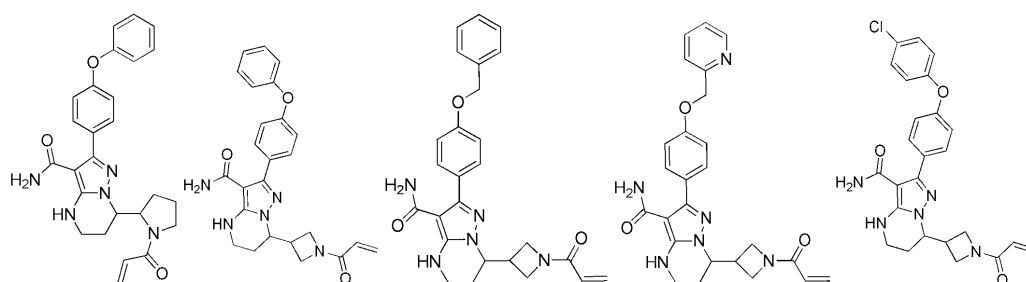
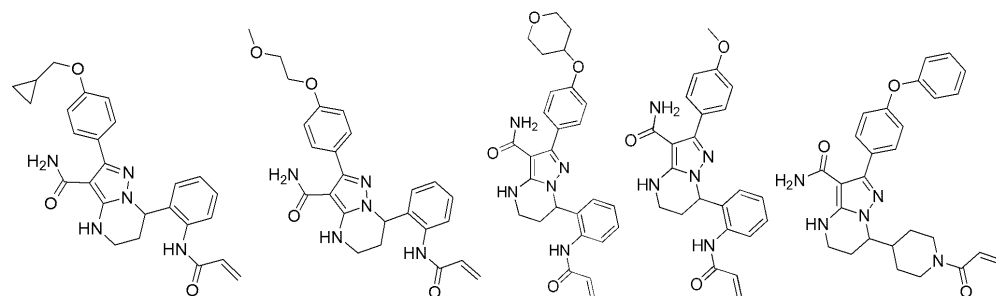
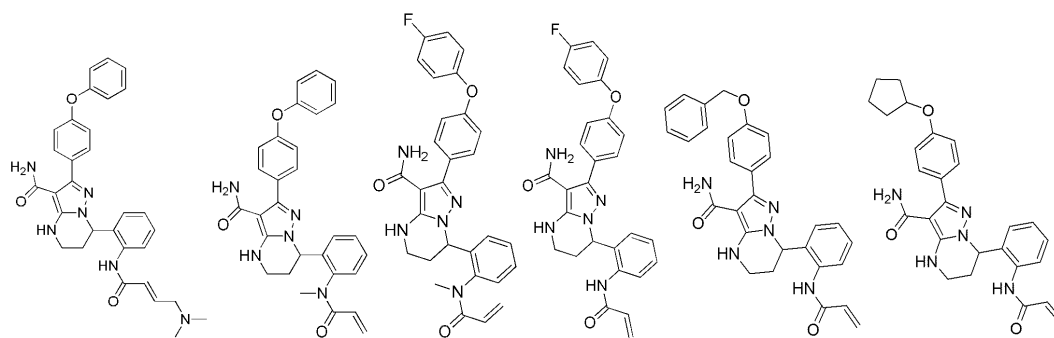
20



30



40

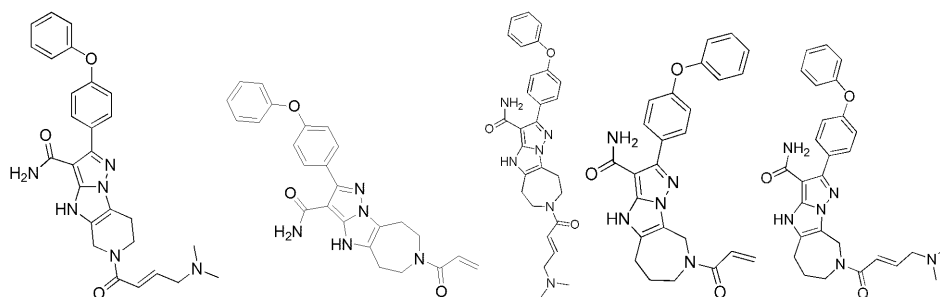
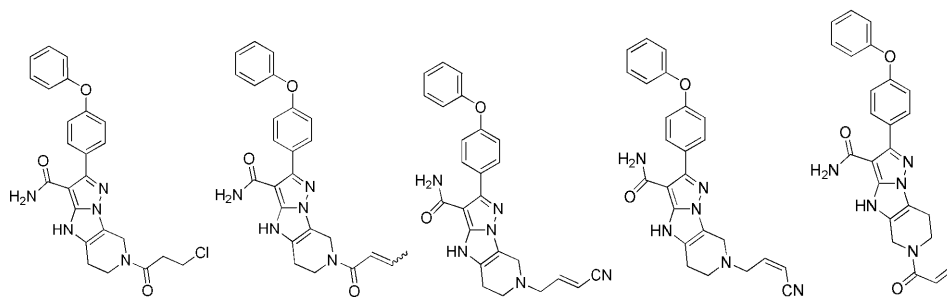
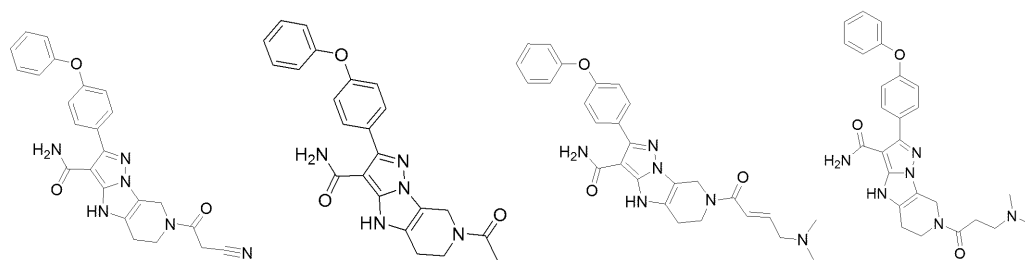
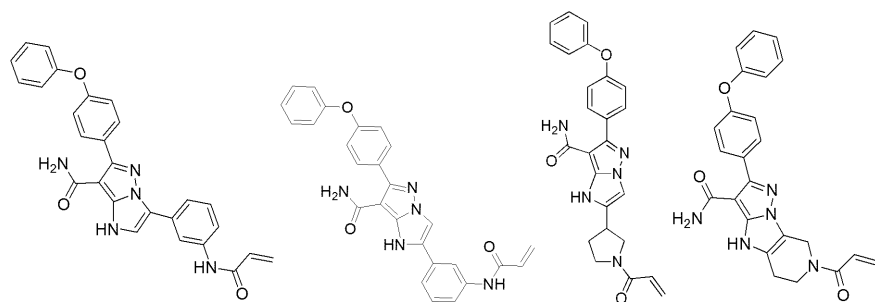
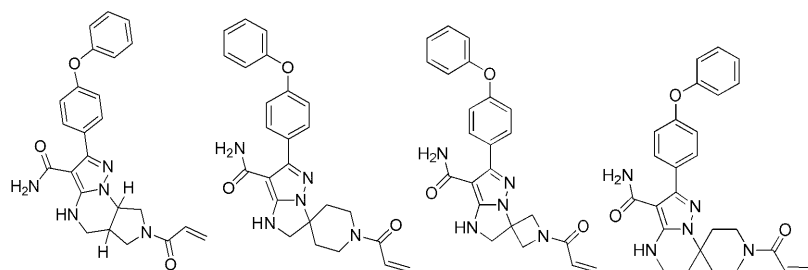


10

20

30

40

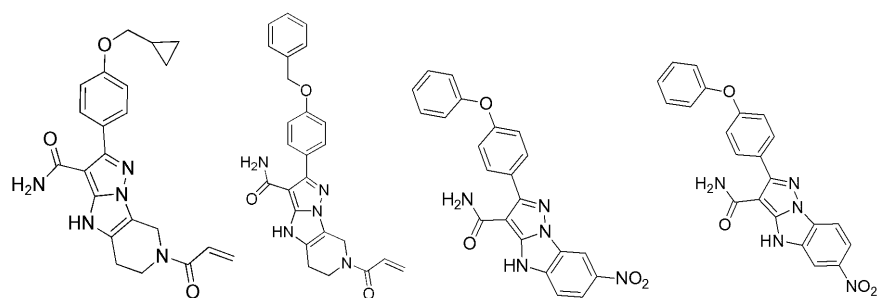


10

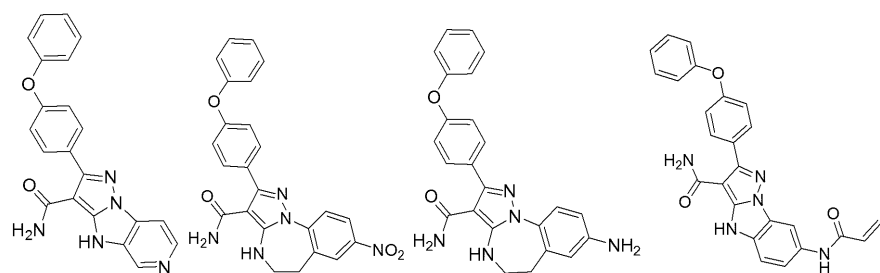
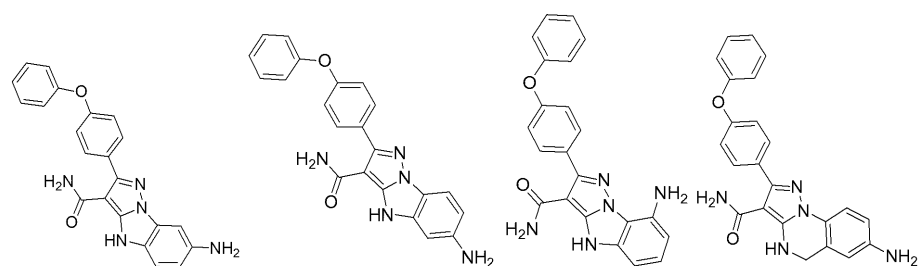
20

30

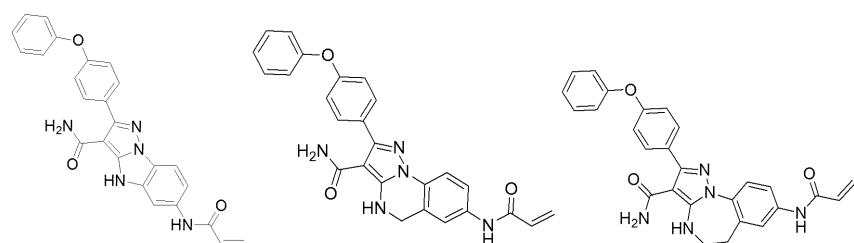
40



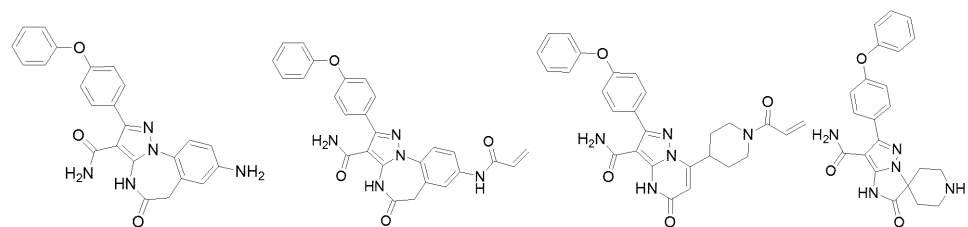
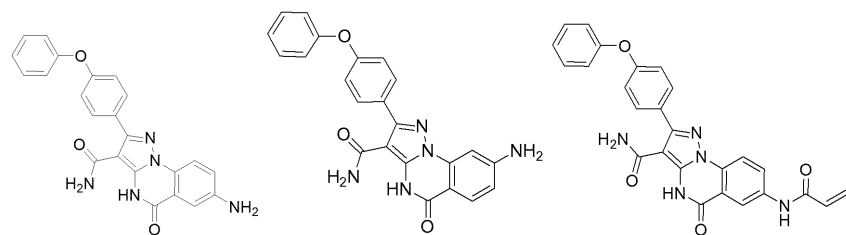
10



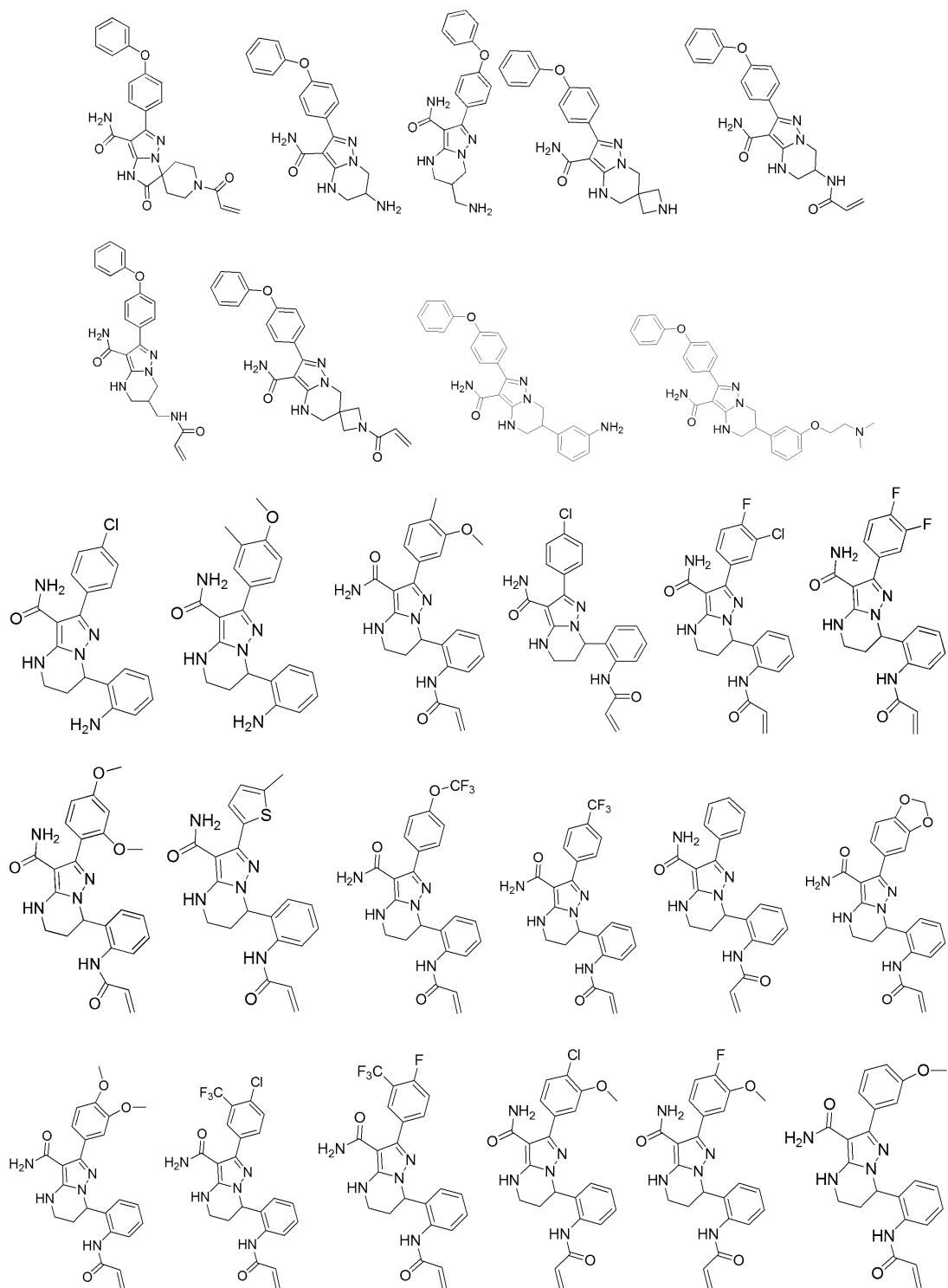
20

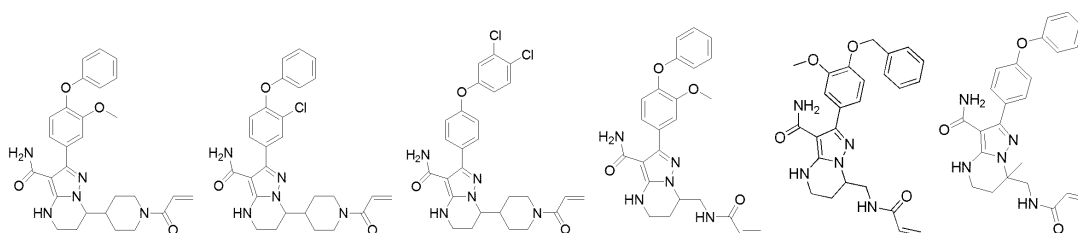
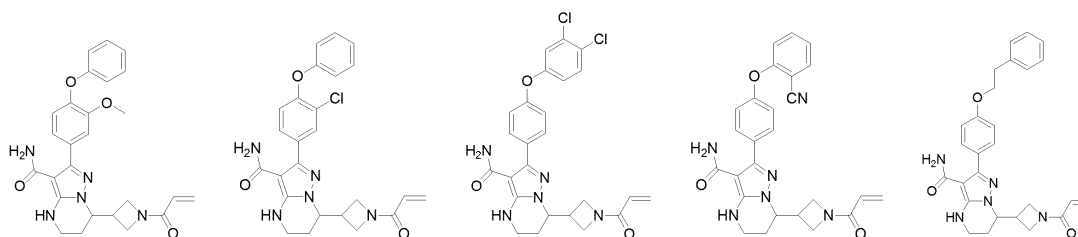
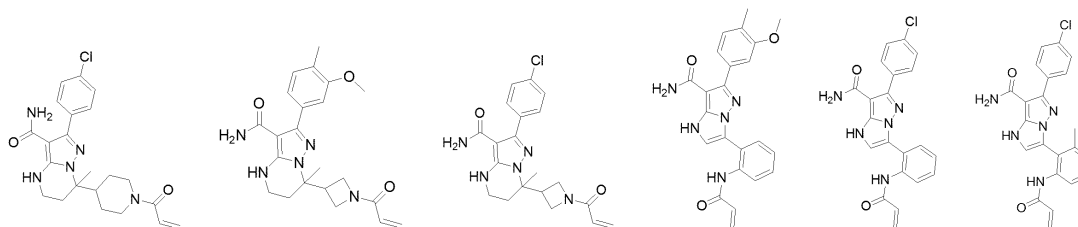
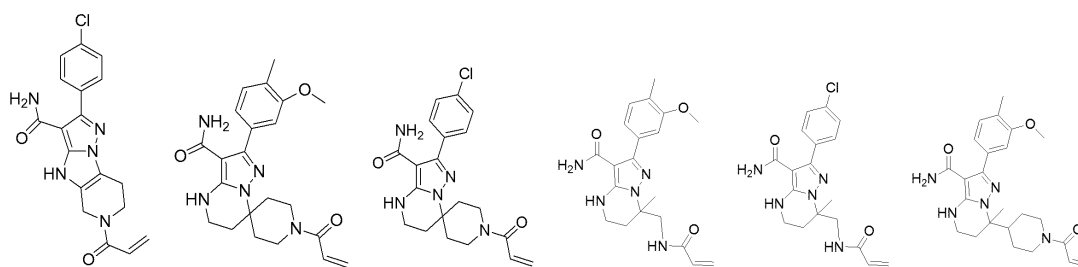
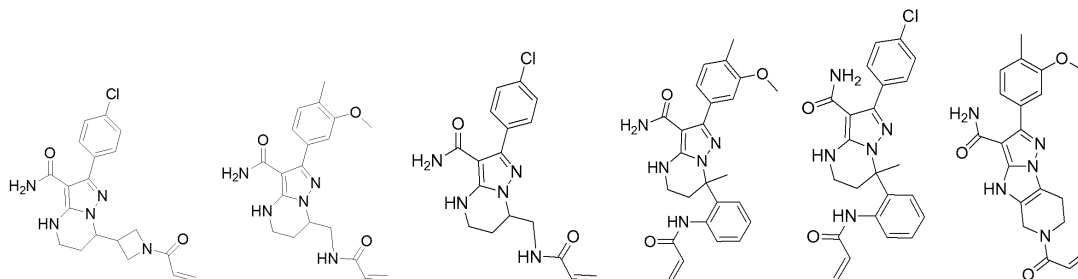
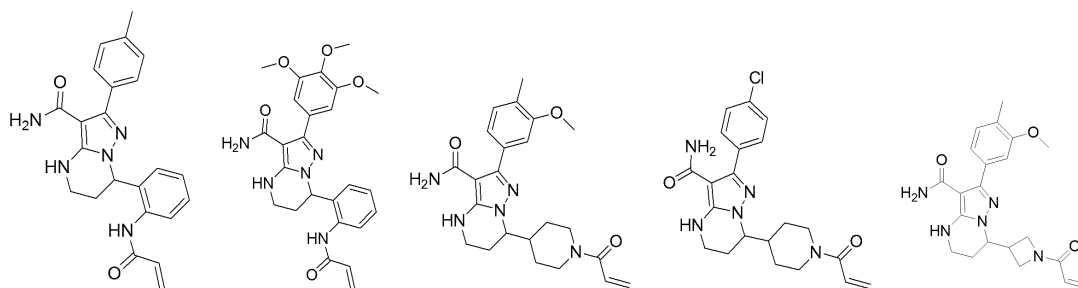


30



40



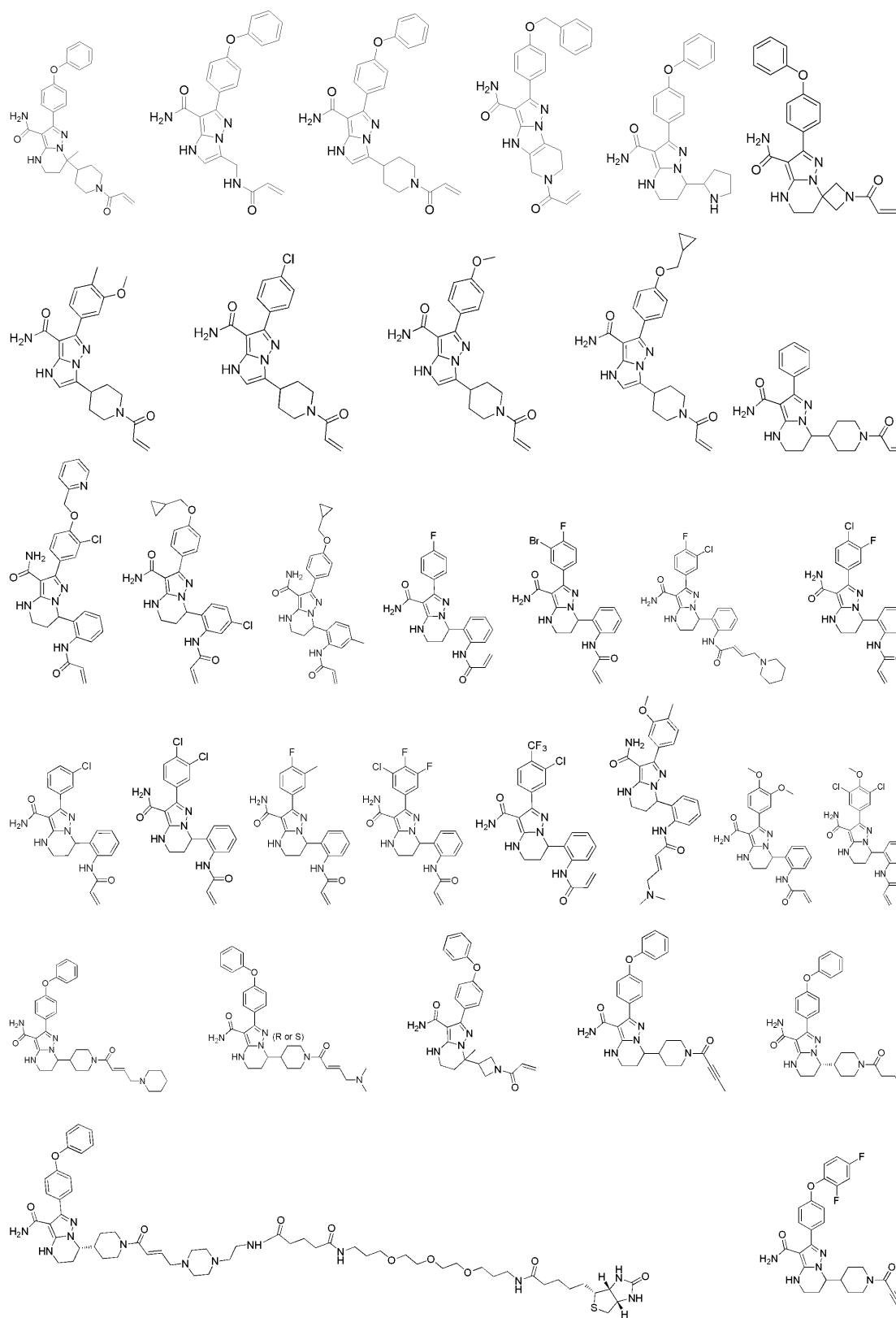


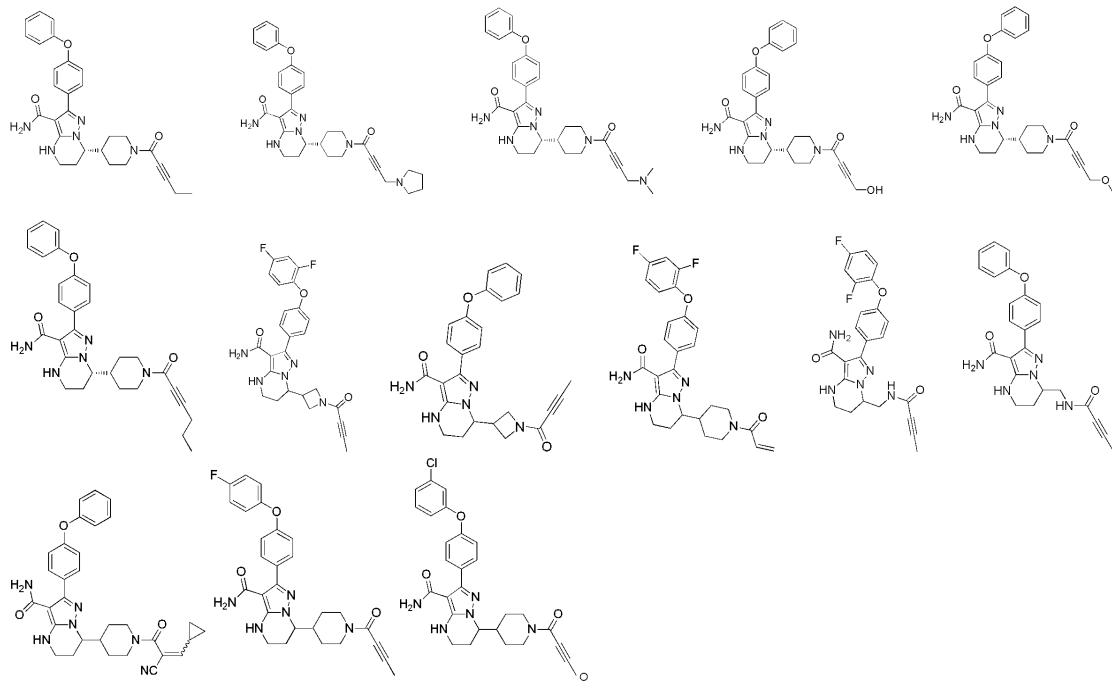
10

20

30

40





10

【請求項 16】

20

Btkキナーゼアッセイでの $10\ \mu\text{M}$ 以下の IC_{50} に対応するBtk阻害活性を有する、請求項1から15の何れかに記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 17】

単位剤形中の治療の有効量の、請求項1から15の何れかに記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩と、1以上の医薬的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 18】

治療の有効量の、請求項1から15の何れかに記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩と、自己免疫および／または炎症性疾患または癌に対して治療的に活性がある異なる薬剤と、を含む組み合わせ医薬。

30

【請求項 19】

望ましくないBtk活性に関連する疾患の処置のための、請求項1から15の何れかに記載の化合物、その立体異性体または医薬的に許容可能なその塩、またはそのN-オキシドを含有する医薬組成物であって、前記疾患が、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患または癌である、前記医薬組成物。

【請求項 20】

前記疾患が、慢性リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫および慢性リンパ球性白血病から選択されるB細胞増殖性障害である、請求項19に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

導入

ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)は、Tecチロシンキナーゼファミリーに属する(Vetrieら、Nature 361:226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22:1175-84, 2010)。Btkは、B細胞、肥満細胞およびマクロファージなどの殆どの造血細胞で主に発現され(Smithら、J. Immunol. 152:557-565, 1994)、骨髄、脾臓およびリンパ節組織に局在する。Btkは、B細胞発生、分化に関与する、B細胞受容体(BCR)およ

50

びFcRシグナル伝達経路において重要な役割を果たす(Khan, Immunol. Res. 23:147, 2001)。Btkは上流Srcファミリーキナーゼにより活性化される。活性化されると、今度はBtkがPLCガンマをリン酸化し、B細胞機能および生存に影響を与える(Humphriesら、J. Biol. Chem. 279:37651, 2004)。これらのシグナル伝達経路は、的確に制御されなければならない。Btkをコードする遺伝子における突然変異は、ヒトにおいて、X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)として知られる、遺伝的なB細胞特異的免疫不全疾患を引き起こす(Conleyら、Annu. Rev. Immunol. 27:199-227, 2009)。異常なBCR介在性のシグナル伝達の結果、B細胞活性化が無制御になり得、多くの自己免疫および炎症性疾患につながる。前臨床試験から、Btk欠損マウスは、コラーゲン誘導関節炎の発症に対して耐性があることが示されている。さらに、成熟B細胞を枯渇させるためのCD20抗体であるリツキサンの臨床試験から、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡および多発性硬化症などの多くの炎症性疾患におけるB細胞の重要な役割が明らかとなる(Gurcanら、Int. Immunopharmacol. 9:10-25, 2009)。したがって、自己免疫および／または炎症性疾患を処置するためにBtk阻害剤を使用し得る。

【0002】

さらに、Btkの異常な活性化は、B細胞リンパ腫の発症機序において重要な役割を果たし、このことから、血液悪性腫瘍の処置においてBtkの阻害が有用であることが示される(Davisら、Nature 463:88-92, 2010)。予備的な臨床試験の結果から、ブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)阻害剤PCI-32765が、一部のタイプのB細胞リンパ腫の処置において有効であることが示された(例えば、54th American Society of Hematology (ASH) annual meeting abstract, Dec. 2012:686 The Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study)。Btkは複数のシグナル伝達経路においてメディエーターとして中心的な役割を果たすので、Btkの阻害剤は抗炎症性および／または抗癌剤として非常に興味深い(Mohamedら、Immunol. Rev. 228:58-73, 2009; Pan, Drug News perspect 21:357-362, 2008; Rokoszら、Expert Opin. Ther. Targets 12:883-903, 2008; Uckunら、Anticancer Agents Med. Chem. 7:624-632, 2007; Louら、J. Med. Chem. 55(10):4539-4550, 2012)。

【0003】

Btkの低分子阻害剤が、抗炎症および抗癌治療のために開発されている。イブルチニブ(PCI-32765:US7514444B2および関連文書、例えば、US2012053189A1; WO2011153514; WO2011046964; US2010254905A1; WO2010009342; WO2008121742; WO2008054827; US20080139582; US20080076921; US7718662B1; WO2007087068; US20100035841を参照)は、Btk阻害剤の最初のクラスであり、現在、再発性または難治性マントル細胞リンパ腫(MCL)および慢性リンパ球性白血病(CLL)において複数の臨床試験が行われている。臨床試験に入った別のBtk阻害剤はAVL-292である(例えば、US20100249092; US20100029610; US2010016296; US20120077832; WO2011090760; WO2010028236; WO2009158571; WO2009051822; WO2010123870を参照)。小

野薬品およびMannkind Corporationは、それぞれ、それらの低分子Btk阻害剤で臨床試験を行ってきた（例えば、ONO-4059、WO2011152351；WO2007136790A2を参照。）。

【0004】

他のBtk阻害剤も知られている。例えば、US2012/0232054 (LOCUS PHARMACEUTICALS, INC.)、WO2010126960 (LOCUS PHARMACEUTICALS, INC.)、WO2011/162515 (HANMI HOLDINGS CO. LTD)、WO2012135801 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION)、Kimら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 21: 6258-6263、2011 (Pfizer)、US8084620B2 (BMS)、WO2002050071；WO2008116064；WO2010011837；WO2011159857 (BMS)、US2012058996A1；US2012082702A1；US20100160303 (BMS)、US2012129852A1 (BMS)、WO2011019780 (BMS)、WO2011029043；WO2011029046 (Biogen Idec)、US7393848 (CGI)、US20060178367；US20060183746 (CGI)、EP2068849 (CGI)、WO2005005429；WO2005014599；WO2005047290；WO2006053121；WO2008033834；WO2008033858；WO2006099075；WO2008033854；WO2008033857；WO2009039397 (CGI)、WO2009137596；WO2010056875；WO2010068788；WO2010068806；WO2010068810 (CGI、GENENTECH)、WO2011140488；WO2012030990；WO2012031004 (GILEAD & GENENTECH)、US2012040961A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE)、WO2005011597；WO2008045627；WO2008144253 (IRM LLC)、WO2007140222；WO2013008095 (NOVARTIS)、WO2012170976A2 (Merck)、WO2012135944A1 (PHARMASCIENCE)、US2010144705A1；US20120028981A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA)、WO2010065898A2；WO2012158795A1；WO2012158764A1；WO2012158810A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA)、US20090318448A1；US20100016301；US2009105209A1；US20100222325；US20100004231 (ROCHE)、WO2012156334A1；WO2012020008；WO2010122038；WO2010006970；WO2010006947；WO2010000633；WO2009077334；WO2009098144 (ROCHE)、WO2006065946；WO2007027594；WO2007027729 (VERTEX)を参照。

【0005】

WO2007/026720A1は、式(A)の環縮合ピラゾール化合物(式中、nは2または3を表し；Aは式：-O-などを表し；BはC₁₋₁₀アルキレン基などを表し；Cは単結合または式：-O-を表し；R¹-は水素原子、ピロリジニル基などを表し；R⁴、R⁵およびR⁶は、独立に、水素原子、ハロゲン原子などを表し；D₁=D₂は、式：-CH=CH-などを表し；Eは、式：-O-または-NH-などを表し；GはC₁₋₁₀アルキレン基などを表し；R⁷は、水素原子、フェニル基などを表す。)が、Lckキナーゼ阻害剤として有用であることを開示している：

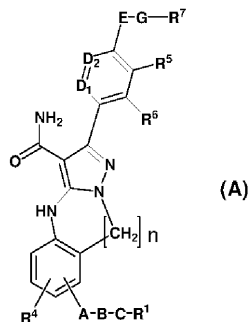
10

20

30

40

【化 1】



10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】 米国特許第7514444B2号明細書

【特許文献2】 米国特許出願公開第2012/053189A1号明細書

【特許文献3】 国際公開第2011/153514号パンフレット

【特許文献4】 国際公開第2011/046964号パンフレット

【特許文献5】 米国特許出願公開第2010/254905A1号明細書

【特許文献6】 国際公開第2010/009342号パンフレット

【特許文献7】 国際公開第2008/121742号パンフレット

20

【特許文献8】 国際公開第2008/054827号パンフレット

【特許文献9】 米国特許出願公開第2008/0139582号明細書

【特許文献10】 米国特許出願公開第2008/0076921号明細書

【特許文献11】 米国特許第7718662B1号明細書

【特許文献12】 国際公開第2007/087068号パンフレット

【特許文献13】 米国特許出願公開第2010/0035841号明細書

【特許文献14】 米国特許出願公開第2010/0249092号明細書

【特許文献15】 米国特許出願公開第2010/0029610号明細書

【特許文献16】 米国特許出願公開第2010/016296号明細書

【特許文献17】 米国特許出願公開第2012/0077832号明細書

30

【特許文献18】 国際公開第2011/090760号パンフレット

【特許文献19】 国際公開第2010/028236号パンフレット

【特許文献20】 国際公開第2009/158571号パンフレット

【特許文献21】 国際公開第2009/051822号パンフレット

【特許文献22】 国際公開第2010/123870号パンフレット

【特許文献23】 国際公開第2011/152351号パンフレット

【特許文献24】 国際公開第2007/136790A2号パンフレット

【特許文献25】 米国特許出願公開第2012/0232054号明細書

【特許文献26】 国際公開第2010/126960号パンフレット

【特許文献27】 国際公開第2011/162515号パンフレット

40

【特許文献28】 国際公開第2012/135801号パンフレット

【特許文献29】 米国特許第8084620B2号明細書

【特許文献30】 国際公開第2002/050071号パンフレット

【特許文献31】 国際公開第2008/116064号パンフレット

【特許文献32】 国際公開第2010/011837号パンフレット

【特許文献33】 国際公開第2011/159857号パンフレット

【特許文献34】 米国特許出願公開第2012/058996A1号明細書

【特許文献35】 米国特許出願公開第2012/082702A1号明細書

【特許文献36】 米国特許出願公開第2010/0160303号明細書

【特許文献37】 米国特許出願公開第2012/129852A1号明細書

50

【特許文献38】	国際公開第2011/019780号パンフレット	
【特許文献39】	国際公開第2011/029043号パンフレット	
【特許文献40】	国際公開第2011/029046号パンフレット	
【特許文献41】	米国特許第7393848号明細書	
【特許文献42】	米国特許出願公開第2006/0178367号明細書	
【特許文献43】	米国特許出願公開第2006/0183746号明細書	
【特許文献44】	欧州特許第2068849号明細書	
【特許文献45】	国際公開第2005/005429号パンフレット	
【特許文献46】	国際公開第2005/014599号パンフレット	
【特許文献47】	国際公開第2005/047290号パンフレット	10
【特許文献48】	国際公開第2006/053121号パンフレット	
【特許文献49】	国際公開第2008/033834号パンフレット	
【特許文献50】	国際公開第2008/033858号パンフレット	
【特許文献51】	国際公開第2006/099075号パンフレット	
【特許文献52】	国際公開第2008/033854号パンフレット	
【特許文献53】	国際公開第2008/033857号パンフレット	
【特許文献54】	国際公開第2009/039397号パンフレット	
【特許文献55】	国際公開第2009/137596号パンフレット	
【特許文献56】	国際公開第2010/056875号パンフレット	
【特許文献57】	国際公開第2010/068788号パンフレット	20
【特許文献58】	国際公開第2010/068806号パンフレット	
【特許文献59】	国際公開第2010/068810号パンフレット	
【特許文献60】	国際公開第2011/140488号パンフレット	
【特許文献61】	国際公開第2012/030990号パンフレット	
【特許文献62】	国際公開第2012/031004号パンフレット	
【特許文献63】	米国特許出願公開第2012/040961A1号明細書	
【特許文献64】	国際公開第2005/011597号パンフレット	
【特許文献65】	国際公開第2008/045627号パンフレット	
【特許文献66】	国際公開第2008/144253号パンフレット	
【特許文献67】	国際公開第2007/140222号パンフレット	30
【特許文献68】	国際公開第2013/008095号パンフレット	
【特許文献69】	国際公開第2012/170976A2号パンフレット	
【特許文献70】	国際公開第2012/135944A1号パンフレット	
【特許文献71】	米国特許出願公開第2010/144705A1号明細書	
【特許文献72】	米国特許出願公開第2012/002898A1号明細書	
【特許文献73】	国際公開第2010/065898A2号パンフレット	
【特許文献74】	国際公開第2012/158795A1号パンフレット	
【特許文献75】	国際公開第2012/158764A1号パンフレット	
【特許文献76】	国際公開第2012/158810A1号パンフレット	
【特許文献77】	米国特許出願公開第2009/031844A1号明細書	40
【特許文献78】	米国特許出願公開第2010/001630A1号明細書	
【特許文献79】	米国特許出願公開第2009/105209A1号明細書	
【特許文献80】	米国特許出願公開第2010/022232A1号明細書	
【特許文献81】	米国特許出願公開第2010/000423A1号明細書	
【特許文献82】	国際公開第2012/156334A1号パンフレット	
【特許文献83】	国際公開第2012/020008号パンフレット	
【特許文献84】	国際公開第2010/122038号パンフレット	
【特許文献85】	国際公開第2010/006970号パンフレット	
【特許文献86】	国際公開第2010/006947号パンフレット	
【特許文献87】	国際公開第2010/000633号パンフレット	50

【特許文献88】国際公開第2009/077334号パンフレット
 【特許文献89】国際公開第2009/098144号パンフレット
 【特許文献90】国際公開第2006/065946号パンフレット
 【特許文献91】国際公開第2007/027594号パンフレット
 【特許文献92】国際公開第2007/027729号パンフレット
 【特許文献93】国際公開第2007/026720A1号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Vettrieら、Nature 361:226-233, 1993

【非特許文献2】Bradshaw, Cell Signal. 22:1175-84, 2010 10

【非特許文献3】Smithら、J. Immunol. 152:557-565, 1994

【非特許文献4】Khan, Immunol. Res. 23:147, 2001

【非特許文献5】Humphriesら、J. Biol. Chem. 279:37651, 2004

【非特許文献6】Conleyら、Annu. Rev. Immunol. 27:199-227, 2009

【非特許文献7】Gurcanら、Int. Immunopharmacol. 9:10-25, 2009 20

【非特許文献8】Davisら、Nature 463:88-92, 2010

【非特許文献9】54th American Society of Hematology (ASH) annual meeting abstract, Dec. 2012:686 The Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study

【非特許文献10】Mohamedら、Immunol. Rev. 228:58-73, 2009 30

【非特許文献11】Pan, Drug News perspect 21:357-362, 2008

【非特許文献12】Rokoszら、Expert Opin. Ther. Targets 12:883-903, 2008

【非特許文献13】Uckunら、Anti-cancer Agents Med. Chem. 7:624-632, 2007

【非特許文献14】; Louら、J. Med. Chem. 55(10):4539-4550, 2012

【非特許文献15】Kimら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 21:6258-6263, 2011 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

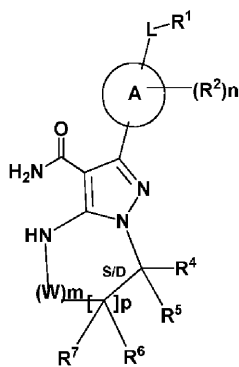
本発明は、Btkを阻害し、望ましくないBtk活性が関連する疾患（Btk関連疾患）を処置するための方法および組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

ある実施形態において、本発明は、式：

【化 2】



10

【0010】

の B t k 阻害剤または化合物、

その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩を提供する（式中、

A は、N、S または O の 0 から 3 個のヘテロ原子を含む 5 - または 6 員の芳香族環であり；

各 W は、独立に $-(CH_2)-$ または $-C(O)-$ であり；

L は、結合、 CH_2 、 NR^{12} 、O または S であり；

S / D は、単結合または二重結合であり、二重結合の場合、 R^5 および R^7 は存在せず；

20

m は 0 または 1 から 4 の整数であり；

n は 0 または 1 から 4 の整数であり、ここで n が 1 より大きい場合、各 R^2 は異なり得；

p は 0 または 1 から 2 の整数であり、ここで p が 0 であり、m が 0 ではない場合、および p が 1 より大きい場合、各 R^6 および R^7 は異なり得；

R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキニル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも 1 個の置換基 R^{16} で置換されていてもよく、ここで (R^4 および R^5) または (R^4 および R^6) または (R^6 および R^7) または (p が 2 である場合の R^6 および R^6) は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも 1 個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得；

30

R^2 は、ハロゲン、アルキル、 $-S$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり；

40

R^{12} は、H または低級アルキルであり；

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、H、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和または不飽和ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；ここで (R^{13} および R^{14}) および / または (R^{14} および R^{15}) は、それらが連結される (1 または複数の) 原子と一緒にあって、それぞれ少なくとも 1 個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得；

R^{16} は、ハロゲン、置換または未置換アルキル、置換または未置換アルケニル、置換

50

または未置換アルキニル、置換または未置換シクロアルキル、置換または未置換アリール、置換または未置換ヘテロアリール、置換または未置換ヘテロシクリル、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2$ アリール、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}''\text{R}'''$ または $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$ であり、ここで R' 、 R'' および R''' は独立に、水素、ハロゲン、置換または未置換アルキル、置換または未置換アルケニル、置換または未置換アルキニル、置換または未置換シクロアルキル、置換または未置換アリール、置換または未置換ヘテロアリール、置換または未置換ヘテロシクリルであり、ここで $(\text{R}'$ および $\text{R}'')$ および/または $(\text{R}''$ および $\text{R}''')$ は、それらが連結される原子と一緒にな

10

【0011】

代表的な特定の実施形態において：

(a) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在しない；

(b) R^1 は、 H 、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されている

20

(c) p は1であり、 m は0、1または2、好ましくは0または1である；

(d) A はフェニルである；

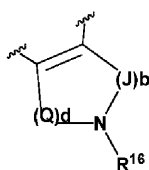
(e) 各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである、

(f) R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒になって、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されている、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成する。

【0012】

(g) R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒になって、式：

【化3】



30

【0013】

の環（式中、 Q は $-\text{CH}_2-$ であり； J は $-\text{CH}_2-$ であり； d および b は、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。）を形成する；

(h) S/D は単結合である。

【0014】

(i) p は0であり、 R^6 および R^7 は存在しない。

40

【0015】

本発明は、各組み合わせが入念に個別に引用されてきたかのように、引用される特定の実施形態、例えば前出の(a)から(i)など、の全ての組み合わせを含む。

【0016】

特定の実施形態の代表的な組み合わせにおいて：

(i) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； R^1 は、 H 、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロ

50

シクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよく； R^{16} は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである；

(i i) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； p は1であり、 m は0または1（または2）である；

(i i i) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； p は1であり、 m は0または1（または2）であり； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである（式 I I 参照）；

(i v) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成する。

10

【0017】

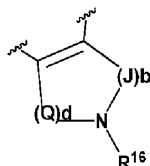
(v) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである。

【0018】

(i v) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し； p は1であり、 m は0または1（または2）であり； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり； $R^4 - R^6$ 環は、式：

20

【化4】



30

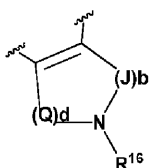
【0019】

（式中、 Q は $-CH_2-$ であり； J は $-CH_2-$ であり； d および b は、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。（式 I I I 参照））である；

(v i i) S/D は二重結合であり、 R^5 および R^7 は存在せず； R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し； p は1であり、 m は0または1（または2）であり； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり； $R^4 - R^6$ 環は、式：

【化5】

40



【0020】

（式中、 Q は $-CH_2-$ であり； J は $-CH_2-$ であり； d および b は、それぞれ独立に、0または1から4の整数である。）の環であり； R^1 は、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、

50

シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよい；

(viii) S/D は単結合であり； p は1であり、 m は0、1または2であり； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである（式IV参照）；

(ix) S/D は単結合であり； p は1であり、 m は0、1または2であり； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、 R^1 は、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよく； R^{1-6} は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである；

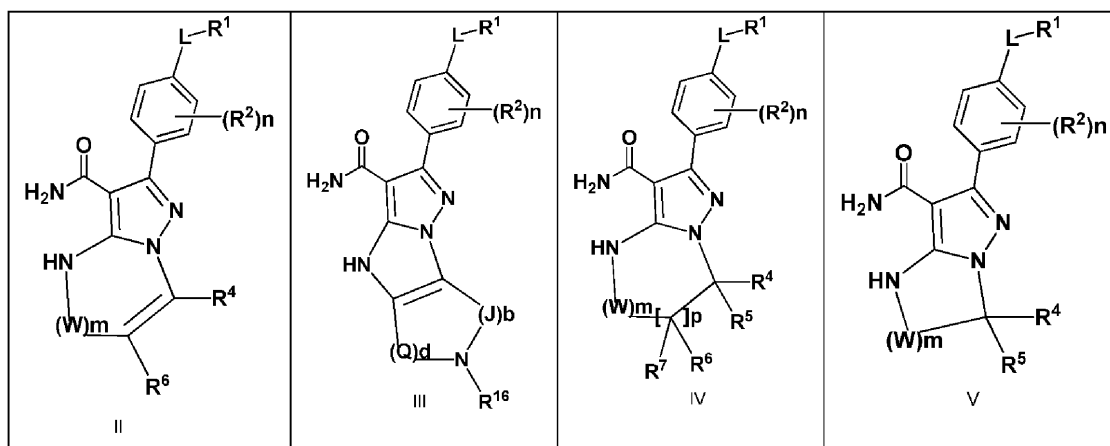
(x) S/D は単結合であり； p は0であり、 R^6 および R^7 は存在せず； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである（式V参照）；

(ix) S/D は単結合であり； p は0であり、 R^6 および R^7 は存在せず； A はフェニルであり；各 R^2 は、独立に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、 R^1 は、H、ハロゲン、アルコキシ、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{1-6} で置換されていてもよく； R^{1-6} は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである。

【0021】

特定の実施形態において、本発明は、式II、III、IVおよびVの化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩を提供し、ここで置換基は本明細書中で定められるとおりである：

【化6】



【0022】

本発明はまた、本明細書中の実施例の化合物または表I、IIまたはIII（下記）の化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩も提供する。

【0023】

本発明はまた、BTKキナーゼアッセイでの $10\mu M$ 以下のIC50に対応するBtk阻害活性を有する対象化合物も提供する。

【0024】

本発明はまた、単位剤形中の治療的有効量の対象化合物および1以上の医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物も提供する。

【0025】

本発明はまた、治療的有効量の対象化合物と、自己免疫および／または炎症性疾患に対

して治療的に活性がある異なる薬剤と、を含む組み合わせも提供する。

【0026】

本発明はまた、Btk関連疾患または望ましくないBtk活性に関連する疾患、特にアレルギー性疾患、自己免疫疾患（例えば関節リウマチ）、炎症性疾患または癌（例えばB細胞増殖性障害、例えば慢性リンパ球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または慢性リンパ球性白血病など）を処置する方法も提供し、この方法は、一般に、それを必要とする哺乳動物に、有効量の対象化合物、そのN-オキシドまたはそのプロドラッグを投与し、場合により疾患またはその症状またはBkt-阻害の結果的な改善を検出することを含む。

【0027】

本発明はまた、投与可能な形態の単位投与量の対象化合物を含む医薬組成物および、オートファジー誘導を必要とする者に有効量の対象化合物または組成物を投与することを含む、オートファジーを誘導する方法も提供する。

【0028】

本発明はまた、医薬としての使用のための対象化合物およびBtk関連疾患の処置のための医薬の製造における対象化合物の使用も提供する。

【発明を実施するための形態】

【0029】

Btk、B1k、Bmx、EGFR、ERBB2、ERBB4、Itk、Jak3、TecおよびTxkキナーゼなど、チロシンキナーゼを阻害し得る化合物が本明細書中で開示される。

【0030】

次の、語、句および符号は、一般に、それらが使用される文脈が別段の指示をする範囲を除き、下記で示されるような意味を有するものとする。次の略語および用語は、全体を通して、指示される意味を有する。

【0031】

「アルキル」という用語は、1から18個または1から12個または1から6個の炭素原子の直鎖状および分岐状飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、1-プロピルまたはn-プロピル（「n-Pr」）、2-プロピルまたはイソプロピル（「i-Pr」）、1-ブチルまたはn-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピルまたはs-ブチル（「s-Bu」）および1, 1-ジメチルエチルまたはt-ブチル（「t-Bu」）が挙げられる。アルキル基の他の例としては、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチルおよび3, 3-ジメチル-2-ブチル基が挙げられる。

【0032】

低級アルキルは、1から8個、好ましくは1から6個、より好ましくは1から4個の炭素原子を意味し；低級アルケニルまたはアルキニルは、2から8個、2から6個または2から4個の炭素原子を意味する。

【0033】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個のC=C二重結合を含み、2から18個または2から12個または2から6個の炭素原子の直鎖状および分岐状炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルケニル基の例は、エテニルまたはビニル、プロプ-1-エニル、プロプ-2-エニル、2-メチルプロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1, 3-ジエニル、2-メチルブタ-1, 3-ジエン、ヘキシ-1-エニル、ヘキシ-2-エニル、ヘキシ-3-エニル、ヘキシ-4-エニルおよびヘキサ-1, 3-ジエニル基から選択され得る。

10

20

30

40

50

【0034】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個のC≡C三重結合を含み、2から18個または2から12個または2から6個の炭素原子の直鎖状および分岐状炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-ブチニル、2-ブチニルおよび3-ブチニル基が挙げられる。

【0035】

「シクロアルキル」という用語は、単環式および多環式（例えば二環式および三環式）基を含む、飽和および部分的な飽和環状炭化水素基から選択される炭化水素基を指す。例えば、シクロアルキル基は、3から12個または3から8個または3から6個の炭素原子のものであり得る。またさらに、例えば、シクロアルキル基は、3から12個または3から8個または3から6個の炭素原子の単環式基であり得る。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシー-1-エニル、1-シクロヘキシー-2-エニル、1-シクロヘキシー-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデニルおよびシクロドデシル基が挙げられる。二環式シクロアルキル基の例としては、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]および[6, 6]環系から選択される二環式環として、またはビスシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスシクロ[2. 2. 2]オクタンおよびビスシクロ[3. 2. 2]ノナンから選択される架橋二環式環として配置される、7から12個の環原子を有するものが挙げられる。この環は、飽和であり得るかまたは少なくとも1個の二重結合（すなわち部分的に不飽和）を有し得るが、完全には共役されず、芳香族が本明細書中で定義されるように、芳香族ではない。

【0036】

「アリール」という用語は、本明細書中で、5および6員の炭素環芳香族環、例えばフェニル；例えばナフタレン、インダンおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンから選択される、少なくとも1個の環が炭素環および芳香族である7から12員の二環式環系などの二環式環系；および少なくとも1個の環が炭素環および芳香族である10から15員の三環式環系などの三環式環系、例えばフルオレン、から選択される基を指す。

【0037】

例えば、アリール基は、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含んでいてもよい、5から7員のシクロアルキルまたは複素環に縮合される5および6員の炭素環式芳香族環から選択され、ただし、連結点は、炭素環式芳香族環が複素環と縮合される場合、炭素環式芳香族環にあり、炭素環式芳香族環がシクロアルキル基に縮合される場合、連結点は炭素環式芳香族環またはシクロアルキル基にあり得るものとする。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子において自由原子価を有する二価ラジカルは、置換フェニレンラジカルと呼ばれる。自由原子価がある炭素原子からの1個の水素原子の除去による、名称が「-イル」で終わる一価多環式炭化水素ラジカル由来の二価ラジカルは、対応する一価ラジカルに「-イデン」を付加することにより命名され、例えば2点の連結点があるナフチル基はナフチリデンと呼ばれる。しかしアリールは、下記で個別に定義される、ヘテロアリールを包含しないかまたはヘテロアリールと重複しない。ゆえに、1以上の炭素環式芳香族環が複素環式芳香族環と縮合される場合、結果として生じる環系は、本明細書中で定義されるとおり、ヘテロアリールであり、アリールではない。

【0038】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、BrまたはIを指す。

【0039】

「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含むアルキルを指す。

【0040】

「ヘテロアリール」という用語は、次のものから選択される基を指す：

N、OおよびSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子は炭素である、5から7員の芳香族、単環式環；

N、OおよびSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、ここで少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、8から12員の二環式環；

N、OおよびSから選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、ここで少なくとも1個の環が芳香族であり、少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環中に存在する、11から14員の三環式環。

【0041】

例えば、ヘテロアリール基は、5から7員のシクロアルキル環に縮合される5から7員の複素環式芳香族環を含む。1個の環のみが少なくとも1個のヘテロ原子を含む、このような縮合された二環式ヘテロアリール環系の場合、連結点はヘテロ芳香族環またはシクロアルキル環にあり得る。

【0042】

ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は互いに隣接しない。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基中のSおよびO原子の総数は2を超えない。いくつかの実施形態において、芳香族複素環中のSおよびO原子の総数は1を超えない。

【0043】

ヘテロアリール基の例としては、(第一の優先順位を割り当てられた連結の位置から付番した場合)ピリジル(例えば2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルなど)、シンノリニル、ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,4-イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、トリアジニル、ベンゾチエニル、フリル、ベンゾフリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、フタラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、トリアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、ピロロピリジニル(例えば1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルなど)、ピラゾロピリジニル(例えば1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルなど)、ベンゾオキサゾリル(例えばベンゾ[d]オキサゾール-6-イルなど)、プテリジニル、プリニル、1-オキサ-2,3-ジアゾリル、1-オキサ-2,4-ジアゾリル、1-オキサ-2,5-ジアゾリル、1-オキサ-3,4-ジアゾリル、1-チア-2,3-ジアゾリル、1-チア-2,4-ジアゾリル、1-チア-2,5-ジアゾリル、1-チア-3,4-ジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、ベンゾチアゾリル(例えばベンゾ[d]チアゾール-6-イルなど)、インダゾリル(例えば1H-インダゾール-5-イルなど)および5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリンが挙げられるが限定されない。

【0044】

「複素環式」または「複素環」または「ヘテロシクリル」という用語は、酸素、硫黄および窒素から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子に加えて、少なくとも1個の炭素原子を含む4から12員の単環式、二環式および三環式、飽和および部分的な飽和から選択される環を指す。「複素環」はまた、5-、6-および/または7員のシクロアルキル、炭素環式芳香族またはヘテロ芳香族環と縮合されるN、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から7員の複素環式環も指し、ただし、複素環式環が炭素環式芳香族またはヘテロ芳香族環と縮合される場合、連結点は複素環式環にあり、複素環式環がシクロアルキルと縮合される場合、連結点はシクロアルキルまたは複素環式環にあり得るものとする。

【0045】

「複素環」はまた、N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む脂肪族スピロ環式環も指し、ただし連結点は複素環式環にあるものとする。環は、飽和で

あり得るか、または少なくとも1個の二重結合を有し得る（すなわち部分的不飽和）。複素環はオキソで置換され得る。連結点は、複素環式環中の炭素またはヘテロ原子であり得る。ヘテロサイクル（heterocycle）は、本明細書中で定義されるようなヘテロアリールではない。

【0046】

複素環の例としては、（第一の優先順位を割り当てられた連結の位置から付番した場合、）1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、2, 4-イミダゾリジニル、2, 3-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、2, 5-ピペラジニル、ピラニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2-ジチエタニル、1, 3-ジチエタニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、1, 4-オキサチアニル、1, 4-ジオキセパニル、1, 4-オキサチエパニル、1, 4-オキサアゼパニル、1, 4-ジチエパニル、1, 4-チアアゼパニルおよび1, 4-ジアゼパン1, 4-ジチアニル、1, 4-アザチアニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、プリミジノニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル、3-アザビシコ（azabicyco）[3. 1. 0] ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0] ヘプタニルおよびアザビシクロ[2. 2. 2] ヘキサニルが挙げられるが限定されない。置換複素環としては、1以上のオキソ部分で置換された環系、例えばピペリジニルN-オキシド、モルホリニル-N-オキシド、1-オキソ-1-チオモルホリニルおよび1, 1-ジオキソ-1-チオモルホリニルも挙げられる。

【0047】

置換基は、0から3の範囲の数において、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、パーフルオロ(C_1-C_4)アルコキシおよびパーフルオロ(C_1-C_4)アルキルから選択され、0、1または2個の置換基を有する基が特に好ましい。 R' 、 R'' および R''' は、それぞれ独立に、水素、未置換(C_1-C_8)アルキルおよびヘテロアルキル、未置換アリール、1から3個のハロゲン、未置換アルキル、アルコキシまたはチオアルコキシ基で置換されたアリールまたはアリール- (C_1-C_4)アルキル基を指す。 R' および R'' が同じ窒素原子に連結される場合、これらは、窒素原子と組み合わせられて5、6または7員の環を形成し得る。ゆえに、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含み、「アルキル」は、トリハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）などの基を含み、アリール基が1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンである場合、これは、置換または未置換(C_3-C_7)スピロシクロアルキル基で置換され得る。(C_3-C_7)スピロシクロアルキル基は、「シクロアルキル」に対して本明細書中で定義されるものと同様に置換され得る。

【0048】

好ましい置換基は、ハロゲン、 $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2$

R' 、 $-NR' - SO_2 NR''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2 R'$ 、 $-SO_2 NR'R''$ 、 $-NR''SO_2 R$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 、パーフルオロ(C1-C4)アルコキシおよびパーフルオロ(C1-C4)アルキルから選択され、ここで R' および R'' は、上記で定義されるとおりである。

【0049】

「縮合環」という用語は、本明細書中で、2個の環が2個の環原子および1個の結合のみを共通して共有する、多環式環系、例えば二環式または三環式環系を指す。縮合環の例は、縮合二環式シクロアルキル環、例えば、上述のように、 $[4, 4]$ 、 $[4, 5]$ 、 $[5, 5]$ 、 $[5, 6]$ および $[6, 6]$ 環系から選択される二環式環；縮合二環式アリール環、例えば上述のような7から12員の二環式アリール環系、縮合三環式アリール環、例えば上述のような10から15員の三環式アリール環系；縮合二環式ヘテロアリール環、例えば上述のような8から12員の二環式ヘテロアリール環など、縮合三環式ヘテロアリール環、例えば上述のような11から14員の三環式ヘテロアリール環など；および上述のような縮合二環式または三環式ヘテロシクリル環として配置される、7から12個の環原子を有するものなどを含み得る。

10

【0050】

本化合物は、不斉中心を含有し得、したがって鏡像異性体として存在し得る。本化合物が2以上の不斉中心を保持する場合、これらは、さらにジアステレオマーとして存在し得る。鏡像異性体およびジアステレオマーは、立体異性体のより広いクラス内に入る。実質的に純粋な分割された鏡像異性体、そのラセミ混合物ならびにジアステレオマーの混合物としての、全てのこのような可能な立体異性体が含まれるものとする。化合物および／または医薬的に許容可能なその塩の全ての立体異性体が含まれるものとする。別段の具体的な言及がない限り、ある1つの異性体への言及は、あらゆる可能性のある異性体に適用される。異性体組成物が指定されない場合、全ての可能な異性体が含まれる。

20

【0051】

「実質的に純粋」という用語は、標的立体異性体が、35重量%を超えない、例えば30重量%を超えない、さらには例えば25重量%を超えない、またさらには、例えば20重量%を超えない、何らかの他の(1または複数の)立体異性体を含有することを意味する。いくつかの実施形態において、「実質的に純粋」という用語は、標的立体異性体が、10重量%を超えない、例えば5重量%を超えない、例えば1重量%を超えない、何らかの他の(1または複数の)立体異性体を含有することを意味する。

30

【0052】

化合物がオレフィン二重結合を含有する場合、別段の断りがない限り、このような二重結合は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むものとする。

【0053】

本化合物のうちいくつかは、水素の異なる連結点とともに存在し得、互変異性体と呼ばれる。例えば、カルボニル $-CH_2C(O)-$ 基(ケト型)を含む化合物は、互変異性が起こり、ヒドロキシル $-CH=CH(OH)-$ 基(エノール型)を形成し得る。ケトおよびエノール型の両方が、個々に、ならびにその混合物も、適用可能な場合、含まれるものとする。

40

【0054】

反応生成物を互いからおよび／または出発物質から分離することは有利であり得る。各工程または一連の工程の所望の生成物が、当技術分野で一般的な技術によって、所望の均一性の度合いまで分離され、および／または精製される(本明細書中で以後、分離される。)。一般的には、このような分離には、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華またはクロマトグラフィーが含まれる。クロマトグラフィーは、例えば、逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧および低圧液体クロマトグラフィー法および装置；小スケールの分析法；疑似移動床式(「SMB」)および分取薄層または厚層クロマトグラフィーならびに小スケールの薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術を含む、あらゆる数の方法を含み得る。当業者は、所望の分離を達成する可能性が

50

最も高い技術を適用する。

【0055】

ジアステレオマー混合物は、当業者にとって周知の方法によって、例えばクロマトグラフィおよび／または分別結晶などによって、それらの物理化学的相違に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離され得る。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなどのキラル補助剤）との反応により鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換する（例えば加水分解する）ことによって分離され得る。鏡像異性体はまた、キラルHPLCカラムの使用によっても分離され得る。

10

【0056】

単一の立体異性体、例えば実質的に純粋な鏡像異性体は、光学活性分割剤を用いたジアステレオマーの形成などの方法を用いたラセミ混合物の分割により得ることができる（Eliel, E. および Wilen, S. *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H. ら「*Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review*」 *J. Chromatogr.*, 113 (3) (1975): pp. 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（1）キラル化合物とのイオン性、ジアステレオマー塩の形成および分別結晶化または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離および純粋な立体異性体への変換および（3）キラル条件下での実質的に純粋なまたは濃縮された立体異性体の直接的な分離を含む、何らかの適切な方法によって分離され、単離され得る。Wainer, Irving W., Ed. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993を参照。

20

【0057】

「医薬的に許容可能な塩」としては、例えば塩酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩および硝酸塩から選択される無機酸との塩；ならびに例えばリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、アルカン酸塩、例えば酢酸塩から選択される有機酸との塩および $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、 n は0から4から選択される。）との塩が挙げられるが限定されない。同様に、医薬的に許容可能な陽イオンの例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムが挙げられるが限定されない。

30

【0058】

さらに、化合物が酸付加塩として得られる場合、酸塩の溶液を塩基性化することによって遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基性化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従い、適切な有機溶媒中で遊離塩基を溶解させ、酸でその溶液を処理することによって、医薬的に許容可能な付加塩などの付加塩が生成され得る。当業者は、無毒性の医薬的に許容可能な付加塩を調製するために、不用な実験なく使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。

40

【0059】

「処置すること (Treating)」、「処置する (treat)」または「処置 (treatment)」とは、少なくとも1個の化合物および／または少なくとも1個のその立体異性体および／または少なくとも1個の医薬的に許容可能なその塩を、例えば癌がある、それを必要とすることが認められる対象に投与することを指す。

【0060】

「有効量」は、対象において疾患または障害を「処置」するために有効であり、求めら

50

【 0 0 6 1 】

10

【 0 0 6 2 】

【化7】



【 0 0 6 3 】

その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩を提供する。

【 0 0 6 4 】

30

【 0 0 6 5 】

40

【 0 0 6 6 】

50

、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(=NR')NR'R''$ 、 $-NR'COR''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'CO_2R''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2$ アリール、 $-NR'SO_2NR'R''$ または $-NR'SO_2R''$ であり、ここで R' 、 R'' および R''' は独立に、水素、ハロゲン、置換または未置換アルキル、置換または未置換アルケニル、置換または未置換アルキニル、置換または未置換シクロアルキル、置換または未置換アリール、置換または未置換ヘテロアリール、置換または未置換ヘテロシクリルであり、ここで(R' および R'')および/または(R'' および R''')は、それらが連結される原子と一緒にあって、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得る。

10

【0067】

特定の実施形態における R^1 の R^{16} は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである。

【0068】

特定の実施形態における R^1 は、ヘテローであってもよく、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択される、置換されていてもよい炭化水素であり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよく、ここで環状構造は、好ましくはN、SまたはOの0から3個のヘテロ原子を含む3から8員の環構造であり、アリールは、好ましくはN、SまたはOの0から3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族環であり、ここで、炭化水素は、好ましくは C_{1-12} または C_{1-8} 炭化水素である。

20

【0069】

特定の実施形態における R^1 は、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、飽和または不飽和ヘテロシクリル、ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、アリールおよび飽和または不飽和ヘテロシクリルは、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい。

【0070】

特定の実施形態における R^1 は、環状でもよく、特にハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよく、N、SまたはOの0から3個のヘテロ原子を含む、低級アルキルまたはアルケニルである。例としては、メチルシクロプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル、メトキシエチル、ハロゲン化物、メチル、エチル、プロピルおよびブチルが挙げられる。他の代表的な R^1 部分としては、5員の芳香族環、例えばピロール、ピラゾール、イミダゾール、フランおよびその水素化（例えばピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン）など、および6員の環、例えばベンゼン（フェニル）、ピリジン、ピラン、ジアジン、トリアジンおよびテトラジンおよびその水素化（例えばシクロヘキサン、ジおよびテトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピランなど）が挙げられるが、これらはそれぞれ、特にハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換され得る。

30

40

【0071】

Lは、結合、 CH_2 、 NR^{12} 、OまたはS（式中、 R^{12} は、Hまたは低級アルキル、例えばメチルである。）である。

【0072】

Aは、N、SまたはOの0から3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香族環である。好ましい5員の芳香族環としては、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、フランが挙げられ、6員の環としては、ベンゼン（フェニル）、ピリジン、ピラン、ジアジン、トリアジンおよびテトラジンが挙げられる。

【0073】

50

n は0、1、2、3または4であり、ここで n が1より大きい場合、各 R^2 は異なり得る。特定の実施形態において、 n は0である（すなわちAは未置換である。）。

【0074】

R^2 は、ハロゲン、アルキル、 $-S-$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり；ここで R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、H、ヘテロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、飽和または不飽和ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；ここで $(R^{13}$ および $R^{14})$ および/または $(R^{14}$ および $R^{15})$ は、それらが連結される（1または複数の）原子と一緒にあって、それぞれ少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得る。

10

【0075】

特定の実施形態における R^2 は、ハロゲン、アルキル、 $-S-$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}COR^{14}$ 、 $-NR^{13}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$ または $-NR^{13}SO_2R^{14}$ であり、好ましくは、ここでアルキル（ $-S-$ アルキルを含む。）は低級アルキルであり、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、それぞれ独立に、H、低級アルキルまたは低級アルコキシである。

20

【0076】

特定の実施形態における R^2 は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである。

【0077】

各Wは、独立に $-(CH_2)-$ または $-C(O)-$ であり、ここで m が2、3または4である場合、好ましくは1を超えないWがカルボニルであり；

S/D は、単結合または二重結合であり、二重結合の場合、 R^5 および R^7 は存在せず；

m は、0、1、2、3または4、好ましくは0、1、2または3であり、特定の実施形態において、0、1もしくは2または0もしくは1である。

30

【0078】

p は0である（ R^6 および R^7 は存在しない。）か、または1から2の整数であり、ここで、 p が0である場合、 m は0ではなく、 p が1より大きい場合、各 R^6 および各 R^7 は異なり得；一般的に $p+m$ は1、2、3または4であり、好ましくは1、2または3であり、特定の実施形態において1である。

【0079】

特定の実施形態において、 p が2であり、 m が0もしくは1であるか； p が1であり、 m が0もしくは1（または0、1もしくは2）であるか；または p が0であり、 m が1もしくは2（または1、2もしくは3）である。

40

【0080】

R^4 および R^5 または R^4 および R^6 または R^6 および R^7 または R^6 および R^6 （ p が2である場合）は、それらが連結される原子と一緒にあって、少なくとも1個の置換基 R^{16} で置換されていてもよい、シクロアルキル、飽和または不飽和複素環、アリールおよびヘテロアリール環から選択される環を形成し得る。これらの環は、一般的に4から8員であり、5員の芳香族環、例えばピロール、ピラゾール、イミダゾール、フランおよびその水素化（例えばピロリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン）など、および6員の環、例えばベンゼン（フェニル）、ピリジン、ピラン、ジアジン、トリアジンおよびテトラジンおよびその水素化（例えばシクロヘキサン、ジおよびテトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピランなど）が挙げられるが、これらはそれぞ

50

れ、未置換であるかまたは、特にハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COR'$ または $NR'COR''$ で置換され得、ここで R' 、 R'' は置換または未置換アルケニルである。

【0081】

特定の実施形態における、 R^4 および R^5 (または R^6 および R^7 または、 p が 2 である場合、 R^6 および R^6) は、置換されていてもよく、特にベンジル、アシル、アクリロイルなどの部分で N -置換されていてもよい、ピペリジン、アザシクロヘプタニルまたはアゼチジンを形成する。

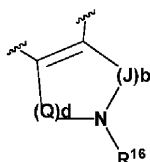
【0082】

特定の実施形態における R^4 および R^6 は、それらが連結される原子と一緒に、

10

式：

【化 8】



【0083】

の環 (式中、 Q は $-CH_2-$ であり； J は $-CH_2-$ であり； d および b は、それぞれ独立に、0 または 1 から 4 の整数である。) を形成する。

20

【0084】

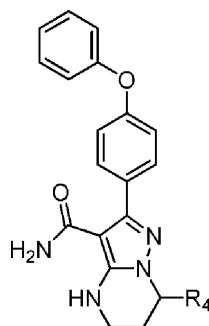
特定の実施形態における R^4 および R^6 は、置換されていてもよく、特にベンジル、アシル、アクリロイル、メチルアミン-アクリロイルなどの部分で N -置換されていてもよい、フェニル、ピペリジン、アザシクロヘプテニル、ピロリジンを形成する。

【0085】

本発明は、各組み合わせが入念に個別に引用されてきたかのように、引用される特定のおよび好ましい実施形態の全ての組み合わせを含む。例えば、前出の特定の実施形態において、 A はフェニルであり； W は $-(CH_2)-$ であり； L は O であり； S/D は単結合であり； m は 1 であり； n は 0 であり； p は 1 であり； R^1 はフェニルであり； R^2 は存在せず； R^5 は H であり； R^6 および R^7 は H であり；その組み合わせ：

30

【化 9】



40

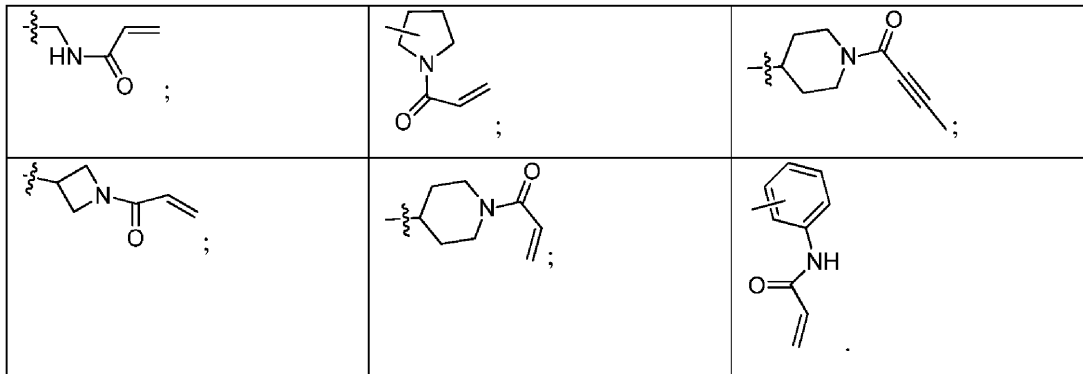
【0086】

が得られる。

【0087】

前出の R^4 は、 N -含有 C_1-C_8 アルキル、 N -含有 C_3-C_8 シクロアルキルおよびフェニル、例えばメチルアミン、アニリン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アザシクロヘプテニルを含み、これらはそれぞれ置換されていてもよく、特にベンジル、アシル、アクリロイル、置換アクリロイル、プロピオリル、置換プロピオリルなどの部分、例えば次の構造などで N -置換されていてもよい：

【化 10】



10

【0088】

特定の例において、 R^4 は、1-アクリロイルピペリジン-4-イル（例えば化合物 27）または 1-（ブト-2-イノイル）ピペリジン-4-イル（例えば化合物 176）である。

【0089】

本発明はまた、本明細書中の実施例の化合物全ておよび表 I、II および III の化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩も提供する。

【0090】

本対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、単独でまたは処置のための少なくとも 1 つの他の治療剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態において、本化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、少なくとも 1 つのさらなる治療剤と組み合わせて使用され得る。この少なくとも 1 つのさらなる治療剤は、例えば、抗過剰増殖剤、抗癌剤および化学療法剤から選択され得る。本明細書中で開示される化合物および／またはある 1 つの医薬的に許容可能な塩は、単一の剤形中で、または個別の剤形として、少なくとも 1 つの他の治療剤とともに投与され得る。個別の剤形として投与される場合、少なくとも 1 つの他の治療剤は、本化合物および／または本明細書中で開示されるある 1 つの医薬的に許容可能な塩の投与前に、投与と同時にまたは投与後に投与され得る。

20

【0091】

「化学療法剤」は、作用機序にかかわらず、癌の処置に有用な化学的化合物である。化学療法剤は、「標的化療法」および従来の化学療法で使用される化合物を含む。適切な化学療法剤は、例えばアポトーシスを誘導する薬剤；ポリヌクレオチド（例えばリボザイム）；ポリペプチド（例えば酵素）；薬物；生体模倣剤；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン；白金化合物；抗癌剤、毒素および／または放射性核種が結合したモノクローナル抗体；生物反応修飾剤（例えば、IFN- α などのインターフェロンおよび IL-2 などのインターロイキン）；養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する薬剤（例えば全-トランス-レチノイン酸）；遺伝子治療剤；アンチセンス療法剤およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；および血管形成の阻害剤から選択され得る。

30

【0092】

化学療法剤の例としては、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標）、Genentech/OSI Pharm.）；ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）；フルベストラント（FASLODEX（登録商標）、AstraZeneca）；スニチニブ（SUTENT（登録商標）、Pfizer）；レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）；メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）；PTK787/ZK222584（Novartis）；オキサリプラチン（Eloxatin（登録商標）、Sanofi）；5-FU（5-フルオロウラシル）；ロイコボリン；ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）；ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、

40

50

GSK572016、Glaxo Smith Kline)；ロナファルニブ (SCH 66336)；ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)、Bayer)；イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)、Pfizer) およびゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、AstraZeneca)；AG1478、AG1571 (SU5271、Sugen)；アルキル化剤、例えばチオテパおよびCYTOXAN (登録商標) シクロホスファミド；アルキルスルホナート、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ (benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa)、ウレドーパ (uredopa)；エチレンイミンおよびメチルメラミン (methyllumelamine)、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホールアミド、トリエチレンチオホスホールアミドおよびトリメチロメラミン；アセトゲニン (ブラタシンおよびブラタシノンなど)；カンプトテシン (合成類似体トポテカンなど)；ブリオスタチン；カリストアチン；CC-1065 およびそのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体；クリプトフィシン (クリプトフィシン1 およびクリプトフィシン8 など)；ドラスタチン；デュオカルマイシンおよびその合成類似体、例えばKW-2189 およびCB1-TM1 など；エリュテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えばクロランブシル、クロマファジン (chlomaphazine)、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンビキン、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン；抗生物質、例えばエンジイン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、例えばカリケアマイシンガンマ1I およびカリケアマイシンオメガ1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)；77676、例えばダイネミシンA；ビスホスホネート、例えばクロドロネート；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタチンクロモフォアおよび関連色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア、アクラシノマイシン (aclacinomycin)、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin)、カラビシン (carabycin)、カミノマイシン (caminomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ADRIAMYCIN (登録商標) (ドキシソルビシン)、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシンおよびデオキシドキシソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗剤、例えばメトトレキサートおよび5-フルオロウラシル (5-FU)；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート；プリン類似体、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗アドレナル (anti-adrenals)、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充薬、例えばフロリン酸 (frolinic acid)；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート；デフォファミン (defofamine)；デメコルシン (demecolcine)；ジアジコン (diaziquone)；エルフォルミチン (elformithine)；エ

10

20

30

40

50

リプチニウム酢酸塩；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダイニン（lonidainine）；メイタンシノイド、例えばメイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール（mopidanmol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products, Eugene, Oreg.）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（例えばT-2トキシン、ベラキュリンA（verracurin A）、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばTAXOL（登録商標）（パクリタキセル；Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、ABRAXANE（登録商標）（クレモフォア不含）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.）およびTAXOTERE（登録商標）（ドセタキセル；Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France）；クロラムブシル；GEMZAR（登録商標）（ゲムシタビン）；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（XELODA（登録商標））；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えばレチノイン酸；および上記のものの何れかの医薬的に許容可能な塩、酸および誘導体が挙げられる。

【0093】

「化学療法剤」はまた、例えば（i）抗エストロゲンおよび選択的エストロゲン受容体調節物質（SERM）など、腫瘍においてホルモン作用を制御または阻害するために作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む。）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストンおよびFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミフィン（toremifine citrate））を含むもの；（ii）酵素アロマターゼを阻害し、副腎におけるエストロゲン産生を制御するアロマターゼ阻害剤、例えば4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニ（formestane）、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール）、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）およびARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；（iii）抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン；ならびにトロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；（iv）タンパク質キナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（vi）アンチセンスオリゴヌクレオチド、例えば異常な細胞増殖に関連するシグナル伝達経路における遺伝子発現を阻害するものなど、例えばPKC-α、ラルフおよびH-Ras；（vii）リボザイム、例えばVEGF発現阻害剤（例えばANGIOZYME（登録商標））およびHER2発現阻害剤；（viii）ワクチン、例えば遺伝子治療ワクチン、例えばALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）およびVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；トポイソメラーゼ1阻害剤、例えばLURTOTECAN（登録商標）；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）抗血管形成剤、例えばベ

10

20

30

40

50

バシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech) ; および (x) 上記のものの何れかの医薬的に許容可能な塩、酸および誘導体から選択され得る。

【0094】

「化学療法剤」はまた、例えば、治療用抗体、例えばアレムツズマブ (カムパス (Campath))、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech) ; セツキシマブ (ERBITUX (登録商標)、Imclone) ; パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標)、Amgen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標)、Genentech/Biogen Idec)、ペルツズマブ (OMNITARG (登録商標)、2C4、Genentech)、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標)、Genentech)、トシツモマブ (ベキサール、Corixa) および抗体薬物複合物、ゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARG (登録商標)、Wyeth) から選択され得る。

10

【0095】

対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩と組み合わせて化学療法剤として治療可能性があるヒト化モノクローナル抗体は、例えば、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピニューズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ、メルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ (cidfusituzumab)、シドツズマブ (cidtuzumab)、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ (erlizumab)、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブおよびビシリズマブから選択され得る。

20

【0096】

対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩および少なくとも1つの医薬的に許容可能な担体を含む組成物も提供される。

30

【0097】

対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩を含む組成物は、経口、局所、直腸、非経口、吸入によるものまたは埋め込みリザーバーを介したものなど様々な公知の方式で投与され得るが、任意の場合で最も適切な経路は、特定の宿主および活性成分が投与されている状態の性質および重症度に依存する。「非経口」という用語は、本明細書中で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内注射または点滴技術を含む。本明細書中で開示される組成物は、単位剤形で都合よく与えられ得、当技術分野で周知の方法の何れかにより調製され得る。

40

【0098】

本対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、カプセル、錠剤、トローチ剤、糖衣錠、顆粒剤および粉剤などの固形剤形で、またはエリキシル剤、シロップ剤、エマルション、分散液および懸濁液などの液体剤形で経口投与され得る。本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩はまた、分散液、懸濁液または溶液などの滅菌液体剤形で非経口投与することもできる。局所投与のための軟膏、クリーム、ドロップ、経皮パッチまたは粉剤として、眼への投与のための、眼への溶液または懸濁液形態、すなわち点眼薬として、吸入または鼻腔内投与のためのエアロソルスプレーまたは粉末組成物として、または直腸または膣投与のためのク

50

リーム、軟膏、スプレーまたは坐剤として、他の剤形もまた、本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩を投与するために使用することができる。

【0099】

本明細書中で開示される本化合物および／または少なくとも1つの医薬的に許容可能なその塩および粉末化担体、例えばラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などを含有するゼラチンカプセルも使用し得る。圧縮錠剤を作製するために同様の希釈剤を使用し得る。錠剤およびカプセル剤の両者とも、一定の時間にわたる医薬の継続的放出を提供するために、持続放出製品として製造され得る。圧縮錠剤は、何らかの不快な味を隠蔽し、錠剤を大気から保護するために糖コーティングまたはフィルムコーティングされ得るか、または消化管での選択的な崩壊のために腸溶性コーティングされ得る。

10

【0100】

経口投与のための液体剤形は、患者の受容を促進するための着色剤および香味剤から選択される少なくとも1つの物質をさらに含み得る。

【0101】

一般に、水、適切な油、塩水、水性デキストロース（グルコース）および関連糖溶液およびグリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどは、非経口溶液に対する適切な担体の例であり得る。非経口投与に対する溶液は、本明細書中に記載の少なくとも1つの化合物、少なくとも1つの適切な安定化剤の水溶性塩を含み得、必要に応じて少なくとも1つの緩衝物質を含み得る。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムまたはアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単独または併用の何れかで、適切な安定化剤の例であり得る。適切な安定化剤の例として、クエン酸およびその塩およびナトリウムEDTAも使用し得る。さらに、非経口溶液は、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルおよびプロピルパラベンおよびクロロブタノールから選択される少なくとも1つの保存剤をさらに含み得る。

20

【0102】

医薬的に許容可能な担体は、例えば、本組成物の活性成分と適合し（およびいくつかの実施形態において活性成分を安定化可能）、処置しようとする対象に有害ではない担体から選択される。例えば、可溶化剤、例えばシクロデキストリン（本明細書中で開示される少なくとも1つの化合物および／または少なくとも1つの医薬的に許容可能な塩とともに特定のより可溶性の複合体を形成し得る。）は、活性成分の送達のための医薬賦形剤として利用され得る。他の担体の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムおよびD & C Yellow # 10などの顔料が挙げられる。適切な医薬的に許容可能な担体は、当技術分野の標準的な参考教科書であるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

30

【0103】

本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、インビボアッセイによってBtk関連疾患の処置における有効性についてさらに調べられ得る。例えば、Btk関連疾患がある動物（例えばマウスモデル）に、本明細書中で開示される化合物および／または少なくとも1つの医薬的に許容可能なその塩を投与し得、その治療効果を評価し得る。このような試験の1以上における肯定的な結果は、科学的な知識の蓄積を向上させるのに十分であり、ゆえに、試験された化合物および／または塩の実際的な有用性を明らかにするのに十分である。結果に基づき、動物、例えばヒトなどに対して適切な投与量範囲および投与経路も決定され得る。

40

【0104】

吸入による投与のために、本対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、加圧式パックまたはネブライザーからエアロソルスプレー体裁の形態で都合よく送達され得る。本対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩

50

はまた、粉末としても送達され得、これは製剤化され得、粉末組成物は、吹送粉末吸入装置を用いて吸入され得る。吸入のためのある代表的な送達系は、定量噴霧吸入（MDI）エアロソルであり得、これは、例えばフッ化炭素および炭化水素から選択される少なくとも1つの適切な高圧ガス中の本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩の懸濁液または溶液として処方され得る。

【0105】

眼への投与の場合、眼への調製物は、角膜および眼の内部領域に化合物を浸透させるのに十分な時間にわたり、本対象化合物およびその立体異性体および少なくとも1つの医薬的に許容可能なその塩と眼の表面との接触が維持されるように、適切な眼用ビヒクル中の対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩の溶液または懸濁液の適切な重量%で処方され得る。

10

【0106】

本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩の投与のための有用な医薬剤形としては、硬および軟ゼラチンカプセル、錠剤、非経口注射物質および経口懸濁液が挙げられるが限定されない。

【0107】

投与される投与量は、受容者の年齢、健康および体重、疾患の程度、もしあれば同時処置のタイプ、処置頻度および所望の効果の性質などの要因に依存する。一般に、活性成分の1日投与量は変動し得、例えば0.1から2000mg/日である。例えば、所望の結果を得るためには、1日に10から500mgを1回または複数回が有効であり得る。

20

【0108】

いくつかの実施形態において、標準的なツーピース硬ゼラチンカプセル剤にそれぞれ例えば粉末の100mgの本明細書中で開示される対象化合物およびその立体異性体および医薬的に許容可能なその塩、150mgのラクトース、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することによって、多数の単位カプセル剤を調製し得る。

【0109】

いくつかの実施形態において、本化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩、可消化油、例えばダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの混合物を調製し、容積型ポンプを用いてゼラチンに注入して、100mgの活性成分を含有する軟ゼラチンカプセルを形成させ得る。カプセルを洗浄し、乾燥させる。

30

【0110】

いくつかの実施形態において、投与単位が例えば100mgの化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgのラクトースを含むように、従来の手順によって多数の錠剤を調製し得る。食味を向上させるかまたは吸収を遅延させるために適切なコーティングが適用され得る。

【0111】

いくつかの実施形態において、10体積%プロピレングリコール中で1.5重量%の本明細書中で開示される化合物および/または少なくとも1つの鏡像異性体、ジアステレオマーまたは医薬的に許容可能なその塩を攪拌することによって、注射による投与に適切な非経口組成物が調製され得る。本溶液は、注射用および滅菌された水で期待される体積にされる。

40

【0112】

いくつかの実施形態において、経口投与のために水性懸濁液を調製し得る。例えば、100mgの微粉化した化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩、100mgのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5mgの安息香酸ナトリウム、1.0gのソルビトール溶液、U.S.P. および0.025mLのバニラを含む各5mLの水性懸濁液が使用され得る。

【0113】

50

本化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩が段階的に、または少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせて投与される場合、同じ剤形が一般に使用され得る。薬物が物理的な組み合わせで投与される場合、剤形および投与経路は、組み合わせた薬物の適合性に依存して選択されるはずである。したがって、同時投与という用語は、同時または連続的に、またはあるいは、少なくとも2つの活性成分の固定用量の組み合わせとして、少なくとも2つの薬剤の投与を含むと理解されたい。

【0114】

本明細書中で開示される化合物、その立体異性体および医薬的に許容可能なその塩は、単独活性成分として、または例えば患者においてBtk関連疾患を処置するのに有用であることが知られる他の活性成分から選択される少なくとも1つの第二の活性成分と組み合わせて投与され得る。

10

【0115】

本明細書中に記載の例および実施形態が単に説明の目的であり、それに照らした様々な修飾または変化が当業者に対して示唆され、本願の精神および視野および付属の特許請求の範囲の範囲内に含まれるものとするのが理解される。全ての刊行物、本明細書中で引用される特許および特許出願（そこでの引用を含む。）は、全ての目的のためにそれらの全体において参照により本明細書により組み込まれる。

【0116】

化合物調製のための一般的反応スキーム

本対象化合物および医薬的に許容可能なその塩は、(a)市販の出発物質、(b)文献の手順に記載のように調製され得る既知の出発物質、(c)本明細書中のスキームおよび実験手順に記載の新規中間体から調製され得る。本発明の化合物を作製することにおいて、合成工程の順序は、所望の生成物の収率を向上させるために変動し得る。本発明における化合物のうちいくつかは、次の反応スキームおよびその説明で示されるような方法によって生成され得る。

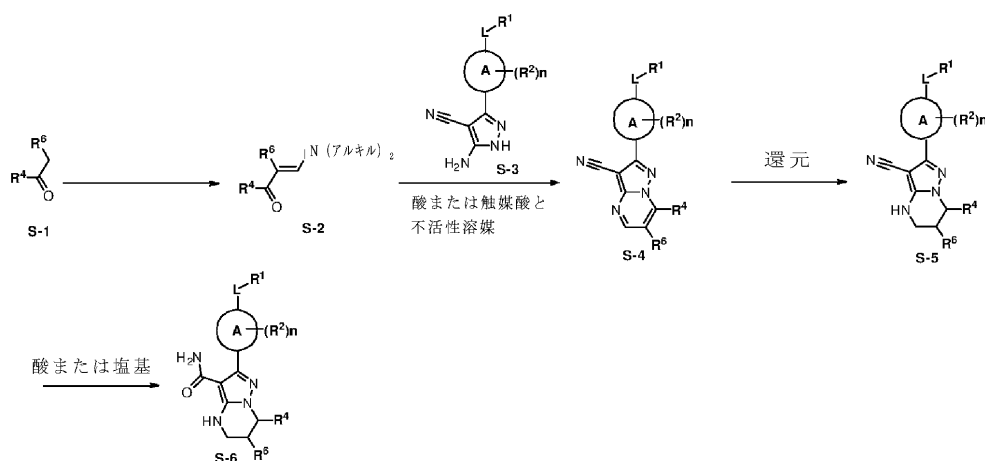
20

【0117】

スキーム I

【化11】

スキーム I



30

40

【0118】

上記スキーム I は、本発明の化合物 S-6 を調製するために使用される一般的合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₄、R₆、L および n は、本明細書中に記載のとおりである。）。還流温度で数時間の N,N-ジアルキルホルムアミドのアセタールまたは N,N-ジアルキルアセトアミドのアセタール中でのメチルケトン S-1 の反応によって、3-ジアルキルアミノ-1-(アリール、ヘテロアリールまたはアルキル)-2-プロペン-1-オン S-2 が得られた。中間体 S-3 は、WO 2001/019829 号および WO 2011/046964 号に記載のものと実質的に同様の方法によって調製され得る

50

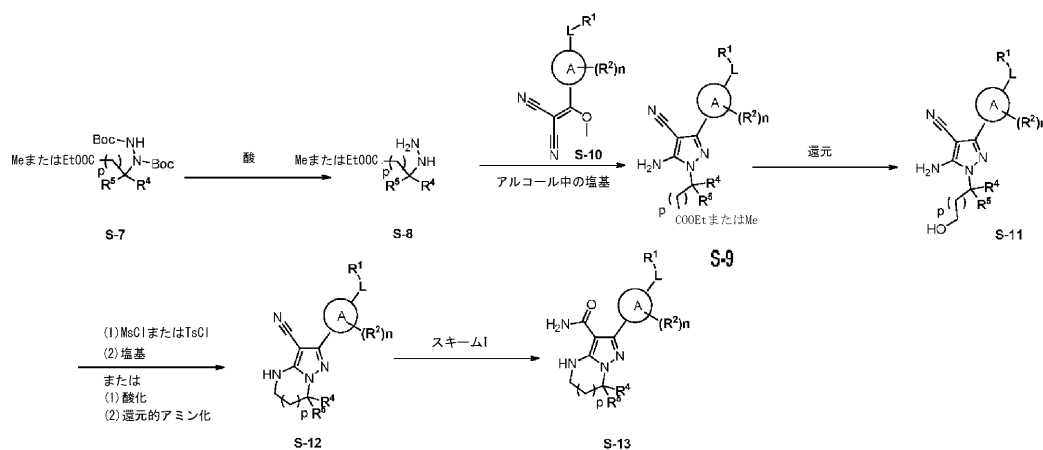
。酢酸などの弱酸中またはトルエン、アセトニトリルまたはジメトキシエタンなどの不活性溶媒中での、80℃から還流温度での数時間の、触媒酸を用いた、中間体S-3および適切に置換された3-ジアルキルアミノ-1-（アリアル、ヘテロアリアルまたはアルキル）-2-プロペン-1-オンS-2の反応によって、ニトリル化合物S-4が得られた。水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）、Pd/Cまたは NaBH_4 などの還元剤とそれに続くPd/Cによるピリミジン環の還元によって、テトラヒドロピラゾロピリミジンS-5が得られ、アルコール中でのNaOHまたは $\text{KOH} + \text{H}_2\text{O}_2$ などのアルカリ条件下または H_3PO_4 、 H_2SO_4 または $\text{BF}_3 \cdot \text{HOAc}$ などの酸性条件下での続くニトリルの加水分解によって、カルボキサミドS-6が得られた。

【0119】

スキーム I I

【化12】

スキーム I I



【0120】

スキーム I I は、カルボキサミドS-13（式中、A、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、L、nおよびpは明細書中に記載のとおりである。）を調製するための一般的合成経路を記載する。既知の保護されたヒドラジンS-7は、文献（J. Med. Chem. 1992, 35, 2392）に記載のような方法によって都合よく調製され得る。酸で脱保護して、続いてTEA/エタノールなどのアルカリ溶媒中で中間体S-10とこの構成要素を縮合して（国際公開第WO2001/019829号および同第WO2011/046964号にも記載）、ピラゾールエステルS-9を得た。ピラゾールアルコールS-11は、還元的な過程を通じてエステルS-9から調製され得る。この過程に対して使用され得る還元剤としては、 LiBH_4 、 NaBH_4 および超水素化物（Super Hydride）が挙げられるが限定されない。分子内N-アルキル化または還元性アミン化によって、ニトリルS-12が得られ、スキーム I に記載のものと同じ方法によってカルボキサミドS-13に変換した。

【0121】

スキーム I I I

10

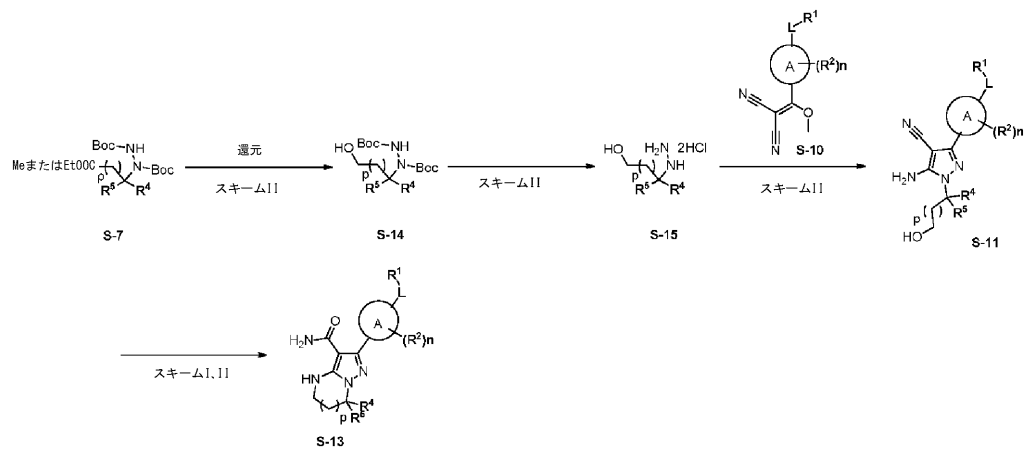
20

30

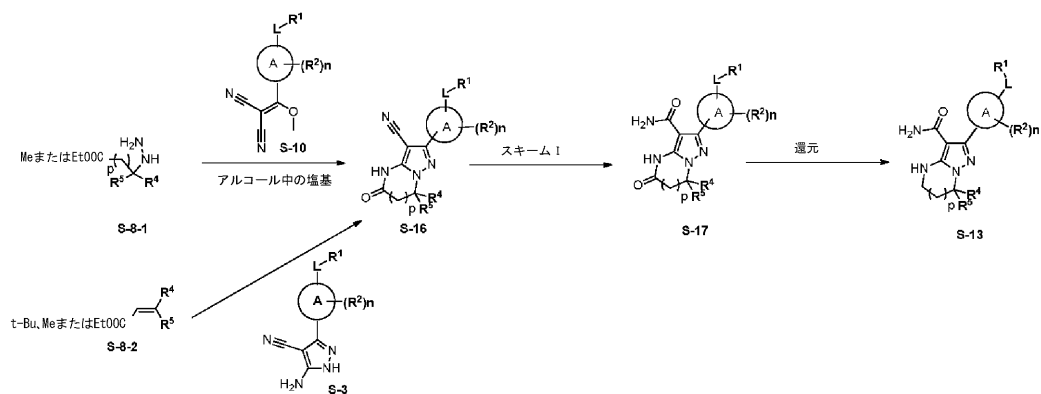
40

【化 1 3】

スキーム I I I



10



20

【 0 1 2 2 】

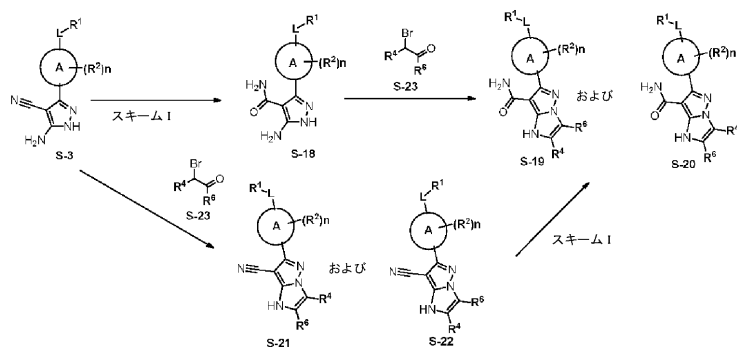
スキーム I I I は、カルボキサミド S - 1 3 を調製するための代替的な経路を記載する。

【 0 1 2 3 】

スキーム I V

【化 1 4】

スキーム I V



40

【 0 1 2 4 】

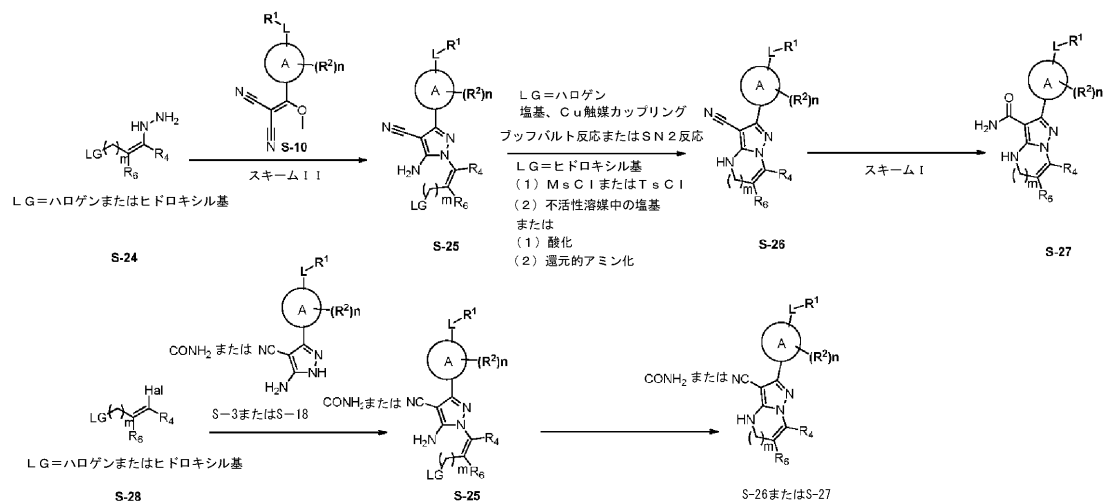
上記スキーム I V は、本発明の化合物 S - 1 9 および S - 2 0 を調製するために使用されている一般的な合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₄、R₆、L および n は、本明細書中に記載のとおりである。）。ニトリル S - 3 の加水分解によって、スキーム I に記載のものと同じ方法によってカルボキサミド S - 1 8 を得た。市販のまたは調製されたハロケトン S - 2 3 でのピラゾールカルボキサミド S - 1 8 またはピラゾールニトリル S - 3 の環化によって、位置異性体 S - 1 9 および S - 2 0 または S - 2 1 および S - 2 2

50

【 0 1 2 5 】

【化 1 5】

スキーム V



【 0 1 2 6 】

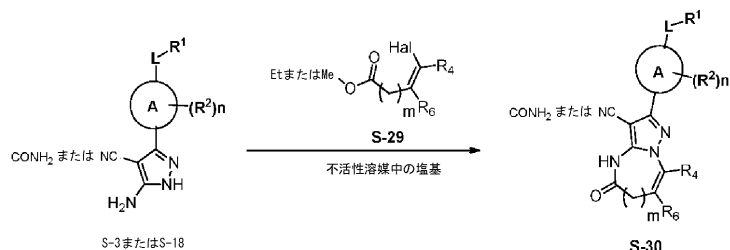
上記スキーム V は、本発明の化合物 S-27 を調製するために使用されている一般的合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₄、R₆、L、m および n は、本明細書中に記載のとおりである。）。スキーム I I 中の工程の 1 つに従い、アルコール中の市販のまたは調製されたヒドラジン S-24 との中間体 S-10 の環化によってピラゾール S-25 を調製した。Cu 触媒性カップリング、ブッフバルト反応、S_N2 反応または還元的アミン化を含むが限定されない過程によって、中間体 S-25 の分子内環化を行った。最後に、スキーム I に従い、ニトリル S-26 を加水分解して、カルボキサミド S-27 を得た。あるいは、求核置換とそれに続く分子内環化によってカルボキサミド S-27 を得た。

【 0 1 2 7 】

スキーム V I

【化 1 6】

スキーム V I



【 0 1 2 8 】

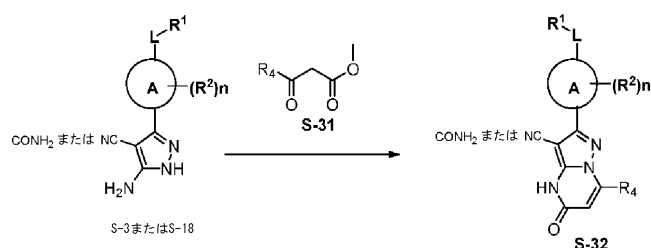
上記スキームV Iは、本発明の化合物S-30を調製するために使用されている一般的合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₄、R₆、L、mおよびnは、本明細書中に記載のとおりである。）。K₂CO₃およびTEAなどの塩基が存在するDMFなどの不活性溶媒中でニトリルS-3またはカルボキサミドS-18およびエステルS-29の混合物を加熱することによって、分子内アミドS-30を調製した。

【 0 1 2 9 】

スキーム V I I

【化 17】

スキームV I I



【0130】

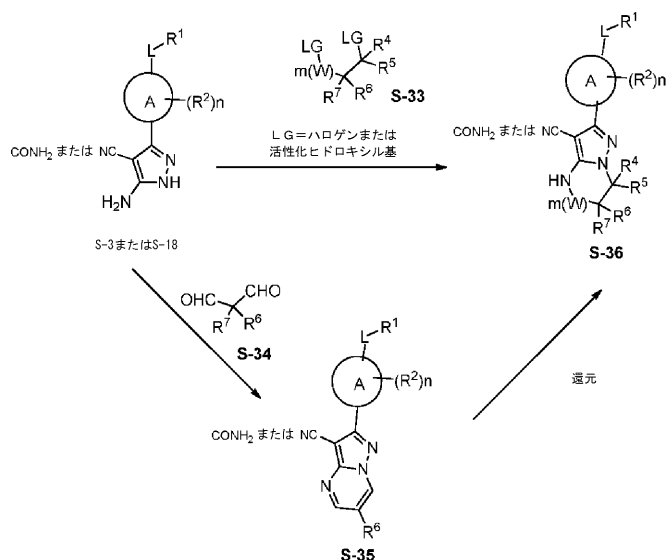
上記スキームV I Iは、本発明の化合物S-32を調製するために使用されている一般合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₄、Lおよびnは、本明細書中に記載のとおりである。）。酢酸などの弱酸中または触媒酸とのトルエン、アセトニトリルまたはジメトキシエタンなどの不活性溶媒中でニトリルS-3またはカルボキサミドS-18およびβ-ケトエステルS-31の混合物を加熱することによってアミドS-32を調製した。

【0131】

スキームV I I I

【化 18】

スキームV I I I



【0132】

上記スキームV I I Iは、本発明の化合物S-36を調製するために使用されている一般合成経路を示す（式中、A、R₁、R₂、R₆、R₇、L、W、mおよびnは、本明細書中に記載のとおりである。）。K₂CO₃およびTEAなどの塩基が存在するDMFなどの不活性溶媒中でニトリルS-3またはカルボキサミドS-18および市販のまたは調製された中間体S-33の分子間環化を行って、化合物S-36を得た。あるいは、ジアルデヒドS-34とのニトリルS-3またはカルボキサミドS-18の縮合と続く還元によって化合物S-36を得た。

【0133】

[実施例]

下記の実施例は、純粋に代表的であるものとし、何ら限定するものとみなされるべきではない。使用される数（例えば、量、温度など）に関して正確を期するように努めているが、幾分かの実験的エラーおよび逸脱を考慮すべきものである。別段の断りがない限り、温度は℃である。試薬は、Sigma-Aldrich、Alfa AesarまたはTCIなどの市販業者から購入し、別段の断りがない限り、さらなる精製なく使用した。

【0134】

別段の断りがない限り、窒素またはアルゴンの陽圧下で、または無水溶媒中で乾燥チューブを用いて、下記で示される反応を行い；シリンジを介した基質および試薬の導入のために反応フラスコにゴム隔膜を装着し；ガラス製品をオープン乾燥させ、および／または加熱乾燥させた。

【0135】

400MHzで動作するAgilent機器において¹H NMRスペクトルを記録した。溶媒としてCDCl₃、CD₂Cl₂、CD₃OD、D₂O、d₆-DMSO、d₆-アセトンまたは(CD₃)₂COおよび参照標準物質としてテトラメチルシラン(0.00ppm)または残留溶媒(CDCl₃:7.25ppm; CD₃OD:3.31ppm; D₂O:4.79ppm; d₆-DMSO:2.50ppm; d₆-アセトン:2.05; (CD₃)₂CO:2.05)を用いて、¹H NMRスペクトルを得た。ピーク多重度が報告される場合、次の略語を使用する：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、q(四重項)、qn(五重項)、sx(六重項)、m(多重項)、br(広帯域(broadened))、dd(二重項の二重項)、dt(三重項の二重項)。カップリング定数は、与えられる場合、ヘルツ(Hz)で報告される。

10

【0136】

LC-MS分光計(Agilent 1260)検出器:MWD(190-400nm)、質量検出器:6120SQ

移動相:A:0.1%ギ酸入りのアセトニトリル、B:0.1%ギ酸入りの水
カラム:Poroshell 120 EC-C18、4.6×50mm、2.7μm
勾配方法:流速:1.8mL/分

20

【表1】

時間(分)	A (%)	B (%)
0.00	5	95
1.5	95	5
2.0	95	5
2.1	5	95
3.0	5	95

30

【0137】

20mL/分の流速で、注入体積2mLで、室温にて、214nmおよび254nmでのUV検出で、カラム(150×21.2mm ID、5μm、Gemini NX-C18)上で分取HPLCを行った。

【0138】

次の実施例において、下記の略語を使用する：

【表 2】

塩水	塩化ナトリウム飽和水溶液	
BnNH ₂	ベンジルアミン	
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	
DCM	ジクロロメタン	
DCE	1,2-ジクロロエタン (Dichlorethane)	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	10
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMF-DMA	N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール	
DMAP	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン	
DCC	N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DHP	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン	
EA	酢酸エチル	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	20
HOAc	酢酸	
H ₂ O ₂	H ₂ O 中過酸化水素溶液 30% (w/w)	
IPA	イソプロパノール	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
MsCl	メタンスルフリルクロリド	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
Pd/C	パラジウム炭素粉末	30
Pd(OH) ₂ /C	水酸化パラジウム炭素粉末	
PE	石油エーテル	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	
Pre-TLC	分取薄層クロマトグラフィー	
sat.	飽和	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	40
TEA	トリエチルアミン	
TMSCHN ₂	(トリメチルシリル)ジアゾメタン	
TMSCl	クロロトリメチルシラン	

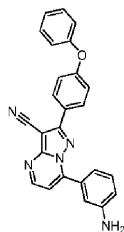
【0139】

[実施例 1]

化合物 1-4 の合成

化合物 1 : 7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 19】

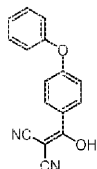


【0140】

工程 1：2-（ヒドロキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリル

10

【化 20】



【0141】

SOCl₂（1.2 L）中の 4-フェノキシ安息香酸（300 g、1.4 mol）の溶液を N₂ 下で 3 時間、80℃で攪拌した。混合物を真空濃縮して、中間体（315 g）を得て、さらに精製せずに次の工程に対してこれを使用した。

20

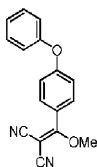
【0142】

THF（800 mL）中のプロパンジニトリル（89.5 g、1355 mmol）および DIEA（350 g、2710 mmol）の溶液に 0 から 5℃で 2 時間にわたりトルエン（800 mL）中の中間体（315 g）の溶液を滴下した。得られた混合物を RT まで温め、16 時間攪拌した。反応を水（2.0 L）で停止させ、EA（2.0 L×3）で抽出した。合わせた有機層を 1000 mL の 3N HCl 水溶液、塩水（2.0 L×3）で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物（330 g、93%）を得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 7.62（d, J=8.8 Hz, 2H）, 7.46–7.38（m, 2H）, 7.18（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.06（d, J=8.0 Hz, 2H）, 6.94（d, J=8.8 Hz, 2H）。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 262.9.

30

工程 2：2-（メトキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリル

【化 21】



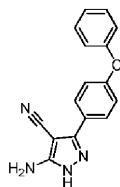
【0143】

CH(OMe)₃（500 mL）中の 2-（ヒドロキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリル（50 g、190.8 mmol）の溶液を 75℃に 16 時間加熱した。次いで、混合物を濃縮して濃縮残渣を得て、MeOH（50 mL）で洗浄して、黄色固形物として 25 g（47.5%）の 2-（メトキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリルを得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 7.70（d, J=8.4 Hz, 2H）, 7.52–7.45（m, 2H）, 7.28（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.22–7.06（m, 4H）, 3.93（s, 3H）。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 276.9.

40

工程 3：5-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 2 2】



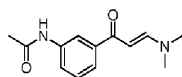
【0144】

エタノール（200 mL）中の2-（メトキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリル（80 g、290 mmol）の溶液にヒドラジン水和物（20 mL）を添加した。混合物をRTで16時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製生成物を得て、MeOH（30 mL）で洗浄して、灰白色固形物として55 g（68.8%）の5-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 12.11（br s, 1H），7.80（d, J=8.8 Hz, 2H），7.46-7.39（m, 2H），7.18（t, J=7.6 Hz, 1H），7.12-7.04（m, 4H），6.43（br s, 2H）。

10

工程4：（E）-N-（3-（3-（ジメチルアミノ）アクリロイル）フェニル）アセトアミド

【化 2 3】



20

【0145】

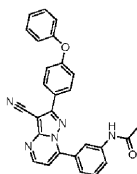
分子ふるい（10部）とともにDMF-DMA（6 mL）中のN-（3-アセチルフェニル）アセトアミド（1.77 g、10.0 mmol）の溶液を100℃でN₂下で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、MTBE（30 mL）で洗浄して、黄色固形物として2.1 g（90%）の（E）-N-（3-（3-（ジメチルアミノ）アクリロイル）フェニル）アセトアミドを得た。

【0146】

工程5：N-（3-（3-シアノ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル）フェニル）アセトアミド

30

【化 2 4】



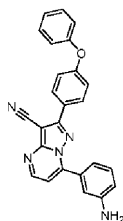
【0147】

HOAc（5 mL）中の（E）-N-（3-（3-（ジメチルアミノ）アクリロイル）フェニル）アセトアミド（46 mg、0.2 mmol）の溶液に5-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル（55 mg、0.2 mmol）を添加した。混合物を118℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮して濃縮残渣を得て、酢酸エチル（100 mL）と塩水（100 mL）との間で分配した。有機層を分離し、塩水（2×100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、無色油状物質として80 mg（90%）のN-（3-（3-シアノ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル）フェニル）アセトアミドを得た。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 446。

40

工程6：7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 2 5】

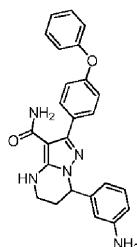


【0148】

エタノール（6 mL）中のN-（3-（3-シアノ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル）フェニル）アセトアミド（285 mg、0.64 mmol）の溶液にHCl（3 mL）を添加した。混合物を75℃で3時間攪拌した。濃縮して、黄色固形物として250 mg（97%）の7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.90（d, J=4.4 Hz, 1H）, 8.67（br s, 2H）, 8.15（d, J=8.8 Hz, 2H）, 8.06（s, 1H）, 7.87（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.64（t, J=8.0 Hz, 1H）, 7.57（d, J=4.4 Hz, 1H）, 7.48-7.44（m, 3H）, 7.25-7.18（m, 3H）, 7.13（d, J=8.0 Hz, 2H）。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 404.

化合物2：7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

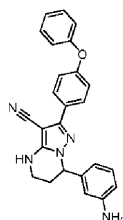
【化 2 6】



【0149】

工程1：7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 2 7】

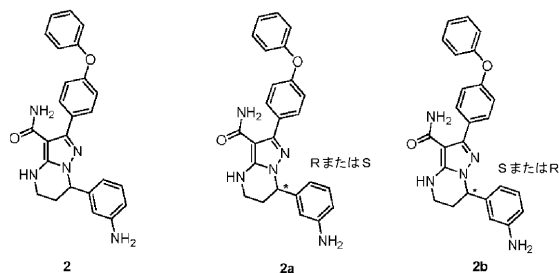


【0150】

エタノール（10 mL）中の7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボニトリル（150 mg、0.372 mmol）の溶液にNaBH₄（70 mg、1.86 mmol）を添加した。混合物をrtで16時間および60℃で2時間攪拌した。次いで反応混合物を濃縮して濃縮残渣を得て、EA（50 mL）と塩水（40 mL）との間で分配した。有機層を水層から分離し、塩水（50 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として135 mg（粗製）の7-（3-アミノフェニル）-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボニ

リルを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 408$.

工程2：7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
【化28】



10

【0151】

DMSO (2 mL) およびエタノール (2 mL) 中の7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル (130 mg、0.32 mmol) の溶液に、5 N NaOH水溶液 (1 mL) およびH₂O₂ (1 mL) の溶液を添加した。混合物を60℃で30分間攪拌し、濃縮し、EA (100 mL) と塩水 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、塩水 (3×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、PE/EAで溶出して、黄色固形物として35 mg (26%) の7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40–7.33 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.23–6.21 (m, 2H), 5.30–5.25 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.12–3.02 (m, 1H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.05–2.01 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 426$.

20

30

キラルprep-HPLCによって化合物2を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物2a (ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間8.94分) および化合物2b (ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間10.11分) に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表3】

カラム	CHIRALCEL AS-H
カラムサイズ	2 cm × 25 cm
注入	2 mL
移動相	CO ₂ /MeOH = 70/30
流速	45 mL/分
波長	UV 210 nm
温度	35 °C
試料溶液	移動相中 6mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-SFC

40

【0152】

キラル分析条件を下記で示す。

50

【表 4】

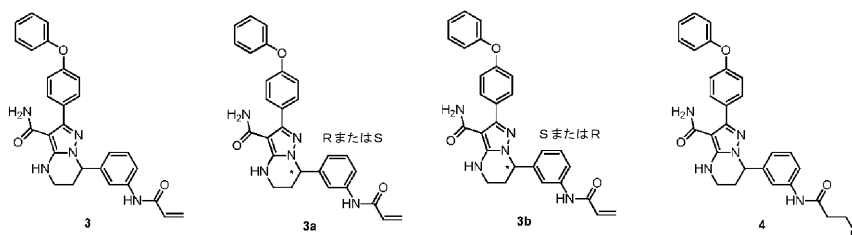
カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	0.46 cm I.D.× 15 cm L, 5 μ m
注入	2 μ L
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=50/50(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

10

【0153】

化合物 3 および 4 : 7-(3-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドおよび 7-(3-(3-クロロプロパンアミド)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 29】



20

【0154】

DCM (2 mL) 中の 7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (30 mg、0.071 mmol) の溶液にピリジン (0.2 mL) を添加した。次いでアクリロイルクロリド (6 mg、0.084 mmol) を滴下して添加した。混合物を RT で 0.5 時間攪拌し、DCM (20 mL) と塩水 (20 mL) との間で分配した。有機層を水層から分離し、塩水 (2×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、Pre-TLC (DCM/CH₃OH=10/1) によって精製し、白色固形物として 1.82 mg (5.38%) の 7-(3-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.10 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.39-6.25 (m, 2H), 5.69 (dd, J=2.4, 9.6 Hz, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 480.

30

40

白色固形物としての 2.21 mg の副産物 7-(3-(3-クロロプロパンアミド)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 4H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.53-5.48 (m, 1H), 3.85 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.83 (t, J=6.4 Hz

50

, 2 H), 2.60–2.44 (m, 1 H), 2.33–2.22 (m, 1 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 516.2$.

化合物 3 に対するものと同様の手順に従い、化合物 3 a (ピーク 1、R または S、保持時間 4.45 分) および 3 b (ピーク 2、R または S、保持時間 7.41 分) を 2 a および 2 b から調製した。

【0155】

キラル分析条件を下記で示す。

【表 5】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	0.46 cm I.D.× 15 cm L, 5 μ m
注入	2 μ L
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1% トリエチルアミン)=50/50(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 254 nm

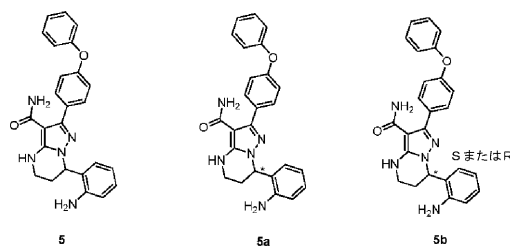
10

【0156】

化合物 5 : 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

20

【化 30】



【0157】

7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (工程 4 から工程 5)、化合物 2 (工程 1 および 2) および化合物 6 8 (工程 8) に対するものと同様の手順に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を 1-(2-ニトロフェニル)エタノンおよび 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.48–7.44 (m, 2 H), 7.40–7.33 (m, 2 H), 7.15–7.09 (m, 1 H), 7.05–6.97 (m, 4 H), 6.92 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 6.75 (br s, 1 H), 6.64 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1 H), 6.46 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 6.23 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 5.57–5.52 (m, 1 H), 5.19 (br s, 2 H), 3.27–3.17 (m, 1 H), 2.93 (td, $J=2.8, 12.0$ Hz, 1 H), 2.21–2.11 (m, 1 H), 2.10–2.05 (m, 1 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 426.0$.

30

40

キラル prep-HPLC によって化合物 5 を 2 つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物 5 a (ピーク 1、R または S、キラル分析において保持時間 7.30 分) および化合物 5 b (ピーク 2、S または R、キラル分析において保持時間 9.68 分) に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表 6】

カラム	CHIRALCEL OD-H
カラムサイズ	3 cm × 25 cm
注入	8 mL
移動相	ヘキサン/IPA=50/50
流速	20 mL/分
波長	UV 254 nm
温度	35
試料溶液	移動相中 4 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-YMC

10

【0158】

キラル分析条件を下記で示す。

【表 7】

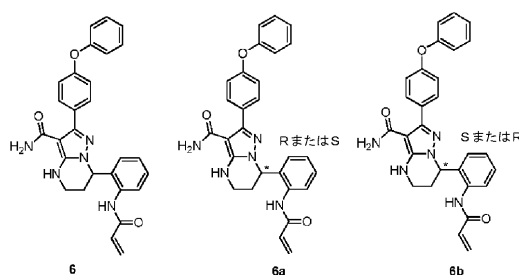
カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L
注入	2 μ L
移動相	MeOH = 100 (v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 254 nm

20

【0159】

化合物 6 : 7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 31】

30



【0160】

化合物 3 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を化合物 5 およびアクリロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.50–7.32 (m, 5H), 7.26 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21–7.08 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.77–5.74 (m, 2H), 3.26–3.22 (m, 1H), 2.98–2.92 (m, 1H), 2.32–2.25 (m, 1H), 1.96–1.93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] $^+$ 480.

40

化合物 3 に対するものと同様の手順に従い、化合物 6a (ピーク 1、R または S、保持時間 4.02 分) および 6b (ピーク 2、R または S、保持時間 6.68 分) を 5a およ

50

び5bから調製した。

【0161】

キラル分析条件を下記で示す。

【表8】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	0.46 cm I.D.× 15 cm L, 5 μm
注入	2 μL
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=70/30(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

10

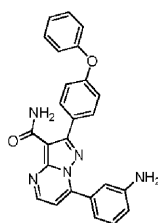
【0162】

[実施例2]

化合物7および8の合成

化合物7：7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化32】



20

【0163】

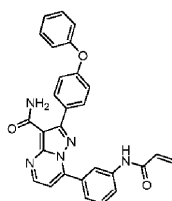
DCE(2mL)中の7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(4mg、0.01mmol)の溶液に活性MnO₂(100mg、1.15mmol)を添加した。混合物を75℃で2時間攪拌し、ろ過した。Pre-TLC(DCM/CH₃OH=10/1)によってろ液を精製して、黄色固形物として2mg(50%)の7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD-d₄ and CDCl₃-d₁) δ 8.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.31-7.26(m, 3H), 7.11(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.10-7.04(m, 1H), 7.01-6.97(m, 4H), 6.90-6.86(m, 1H).

30

化合物8：7-(3-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

40

【化33】



【0164】

DCM(10mL)中の7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(100mg、0.24mmol)

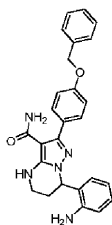
50

o 1) の溶液に、TEA (3 滴) を添加し、続いてアクリロイルクロリド (32 mg、0.36 mmol) を添加した。混合物を RT で 1 分間攪拌し、DCM (50 mL) と塩水 (50 mL) との間で分配した。有機層を水層から分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、Pre-TLC (DCM/CH₃OH=10/1) により精製して、白色固形物として 12 mg (11%) の 7-(3-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.44 (dd, J=10.1, 16.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=1.6, 16.9 Hz, 1H), 5.76 (dd, J=1.6, 10.1 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 476.

[実施例 3]

化合物 9-10 の合成

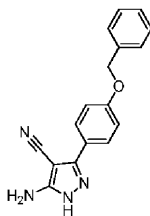
化合物 9: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 34】



【0165】

工程 1、2、3: 5-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 35】

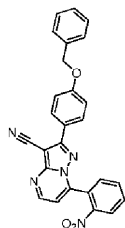


【0166】

当業者により認識される適切な条件下で、5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルに対するもの (工程 1 から 3) と同様の手順に従い、所望の生成物を 4-(ベンジルオキシ)安息香酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.39 (br s, 2H) and 5.16 (s, 2H).

工程 4、5: 2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-7-(2-ニトロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 3 6】



【0167】

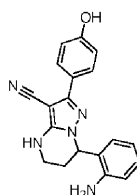
当業者により認識される適切な条件下で、N-(3-(3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)アセトアミドに対するもの(工程4および工程5)と同様の手順に従い、所望の生成物を1-(2-ニトロフェニル)エタノンおよび5-アミノ-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。

10

【0168】

工程6: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 3 7】



20

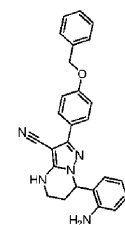
【0169】

CH₃OH(20mL)およびDCM(20mL)中の2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-7-(2-ニトロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(2g、4.47mmol)の溶液に10%w/wPd/C(300mg)を添加した。混合物をRTでH₂下で16時間攪拌した。ろ過し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムにより精製して(DCM/CH₃OHで溶出)、黄色固形物として0.92g(62%)の7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS(ESI, m/e) [M+1]⁺ 331.9.

30

工程7: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 3 8】



40

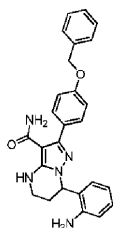
【0170】

アセトン(10mL)中の7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(331mg、1.0mmol)の溶液に(プロモメチル)ベンゼン(204mg、1.2mmol)およびK₂CO₃(276mg、2.0mmol)を添加した。混合物をRTで16時間攪拌した。50mLのアセトンを添加し、ろ過した。ろ液を濃縮して、黄色固形物として400mg(95%)の7-(2-アミノフェニル)-2-(4-

50

ベンジルオキシ) フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 421.9$.

工程8: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ) フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化39】



10

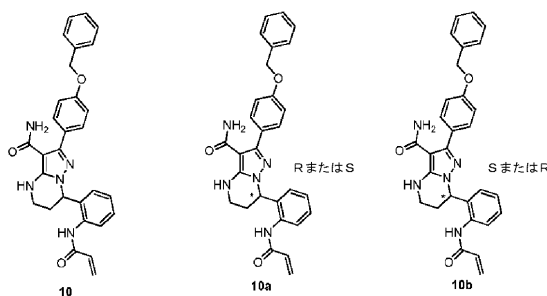
【0171】

化合物2に対する工程2と同様の手順を用いて、所望の生成物を7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ) フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47-7.33 (m, 7H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.68 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 5.19 (br s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H) and 2.13-2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 439.9$.

20

化合物10: 7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ) フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化40】



30

【0172】

化合物8に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(ベンジルオキシ) フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 7H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 6.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=10.3, 16.8$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=1.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H) and 1.95-1.97 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 493.9$.

40

キラルprep-HPLCによって化合物10を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物10a (ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間3.15分) および化合物10b (ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間3.91分) に分離し

50

た。キラル分離条件を下記で示す。

【表 9】

カラム	CHIRALPAK IC-3
カラムサイズ	2 cm × 25 cm
注入	3mL
移動相	MeOH/ACN = 50/50
流速	10 mL/分
波長	UV 220 nm
温度	35
試料溶液	移動相中 2.5 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-YMC

10

【 0 1 7 3 】

キラル分析条件を下記で示す。

【表 1 0】

カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	3 μL
移動相	MeOH/ACN=50/50 (v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

20

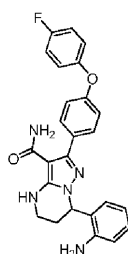
【 0 1 7 4 】

[実施例 4]

化合物 11-12 の合成

化合物 11：7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 4 1】

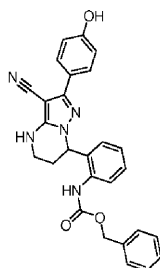


40

【 0 1 7 5 】

工程 1：ベンジル 2-（3-シアノ-2-（4-ヒドロキシフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル）フェニルカルバマート

【化 4 2】

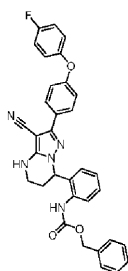


【0176】

THF (30 mL) 中の 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル (730 mg、2.21 mmol) の溶液に K_2CO_3 (610 mg、4.42 mmol)、CbzCl (564 mg、3.32 mmol) を添加した。65℃で16時間撹拌した後、混合物を真空濃縮した。残渣を150 mLのDCMと150 mLの塩水との間で分配した。有機層を水層から分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/ CH_3OH で溶出して、白色固形物として370 mg (62%) のベンジル 2-(3-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニルカルバマートを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.71 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.28 (m, 7H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.82-5.77 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H).

工程2: ベンジル 2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニルカルバマート

【化 4 3】



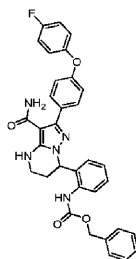
【0177】

20 mLのDCM中のベンジル 2-(3-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニルカルバマート (370 mg、0.8 mmol) の溶液に 4-フルオロフェニル硼酸 (167 mg、1.2 mmol)、TEA (162 mg、1.6 mmol) および $Cu(OAc)_2$ (216 mg、1.2 mmol) を添加した。RTで16時間撹拌した後、100 mLのDCM、10 mLの CH_3OH および100 mLの塩水を混合物に添加した。有機層を水層から分離し、塩水 (100 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/ CH_3OH で溶出して、白色固形物として334 mg (75%) のベンジル 2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニルカルバマートを得た。 ^1H NMR (400 M

H z, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 7.76–7.74 (m, 3H), 7.45–7.10 (m, 12H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.85–5.80 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.25–3.18 (m, 1H), 2.97–2.87 (m, 1H), 2.36–2.24 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H).

工程3：ベンジル 2-（3-カルバモイル-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル）フェニルカルバマート

【化44】



10

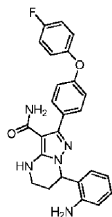
【0178】

化合物2に対する工程2と同様の手順を用いて、所望の生成物をベンジル 2-（3-シアノ-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル）フェニルカルバマートから調製した。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 577.9$.

20

工程4：7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化45】



30

【0179】

5 mLのDCMおよび5 mLのCH₃OH中のベンジル 2-（3-カルバモイル-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル）フェニルカルバマート（100 mg、0.17 mmol）の溶液に10% w/w Pd/C（50 mg）を添加した。RTでH₂下で16時間攪拌した後、混合物をろ過し、DCM/CH₃OH（1/1、50 mL）でケーキを洗浄した。ろ液を濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/CH₃OHで溶出して、白色固形物として10 mg（13%）の7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（4-フルオロフェノキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD- d_4 ） δ 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02–6.91 (m, 7H), 6.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.54–5.50 (m, 1H), 3.30–3.24 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H) and 2.31–2.20 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 443.9$.

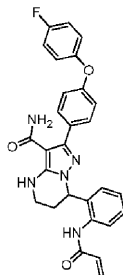
40

化合物12：7-（2-アクリルアミドフェニル）-2-（4-（4-フルオロフェノ

50

キシ) フェニル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 4 6】



10

【0180】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-7.00 (m, 6H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53-6.46 (m, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 5.87-5.76 (m, 1H), 5.73-5.69 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H) and 2.17-2.14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 497.9.

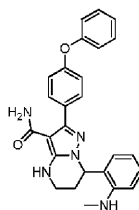
20

【実施例 5】

化合物 13-14 の合成

化合物 13: 7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 4 7】

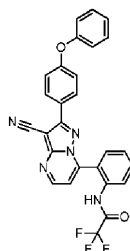


30

【0181】

工程 1: N-(2-(3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化 4 8】



40

【0182】

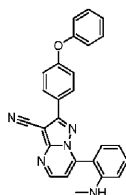
5 mL の DCM 中の 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (60 mg、0.15 mmol) の溶液に 3 滴の DIEA および 3 滴のトリフルオロ酢酸無水物を添加した。反応混合物を

50

rtで2時間攪拌し、次いで水(20 mL)とDCM(20 mL)との間で分配した。有機層を濃縮して、黄色固形物として生成物を得て(50 mg、収率67%)、さらに精製せずに次の工程でこれを使用した。

【0183】

工程2：7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化49】



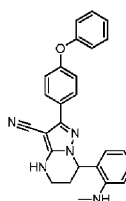
10

【0184】

5 mLのアセトン中のN-(2-(3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド(50 mg、0.1 mmol)の溶液にKOH(11.2 mg、0.2 mmol)およびCH₃I(0.5 mL)を添加した。反応混合物をrtで15時間攪拌し、次いで濃縮して、アセトンを除去した。残渣を20 mLの水と20 mLのEAとの間で分配した。有機層を濃縮し、pre-TLC(PE/EA=2/1)によって精製して、白色固形物として生成物を得た(15 mg、収率：37%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.82(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.97(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.47-7.38(m, 4H), 7.31(dd, J=1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.23-7.17(m, 3H), 7.11(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77-6.69(m, 2H), 5.35-5.31(m, 1H), 2.68(d, J=4.8 Hz, 3H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 417.9.

20

工程3：7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化50】



30

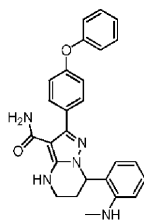
【0185】

10 mL EtOH中の7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(250 mg、0.6 mmol)の溶液にNaBH₄(100 mg)を添加した。反応混合物をrtで15時間攪拌し、次いで濃縮して、EtOHを除去した。残渣を30 mLの水と30 mLのEAとの間で分配した。有機層を濃縮した。残渣を10 mLのMeOH中で溶解し、続いて10% w/w Pd/C(50 mg)を溶解した。反応混合物をrtでH₂の1気圧下で15時間攪拌した。次いで、混合物をろ過した。ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(PE/EA=1/1)によって精製して、白色固形物として生成物を得た(144 mg、収率：56.5%)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 421.9.

40

工程4：7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 5 1】



【0186】

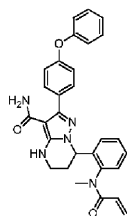
化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.18-7.01 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.54 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=1.2, 7.6 Hz, 1H), 5.60-5.57 (m, 1H), 5.50-5.49 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 439.8.

10

化合物 14: 7-(2-(N-メチルアクリルアミド)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

20

【化 5 2】



【0187】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を 7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.45-7.37 (m, 6H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 5H), 6.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.25-6.16 (m, 2H), 5.94-5.87 (m, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 3.41-3.22 (m, 5H), 2.41-1.97 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 493.9.

30

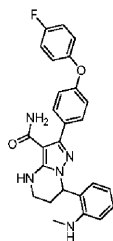
[実施例 6]

化合物 15-16 の合成

40

化合物 15: 2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 5 3】

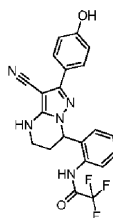


【0188】

工程 1: N-(2-(3-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

10

【化 5 4】



20

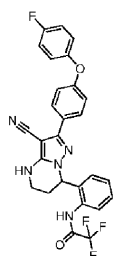
【0189】

DCM (10 mL) 中の 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (33.1 mg, 0.1 mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (1 滴) および DIEA (1 滴) を添加した。RT で 1 時間攪拌した後、混合物を 10 mL の DCM と 10 mL の塩水との間で分配した。有機層を水層から分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として 40 mg (93%) の N-(2-(3-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 427.8$.

30

工程 2: N-(2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド

【化 5 5】



40

【0190】

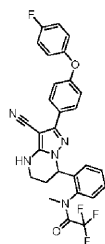
DCM (3 mL) 中の N-(2-(3-シアノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (42.7 mg, 0.10 mmol) の溶液に 4-フルオロフェニル硼酸 (17 mg, 0.12 mmol)、TEA (21 mg, 0.2 mmol) および $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (22 mg, 0.12 mmol) を添加した。RT で 16 時間攪拌した後、混合物を Pre-TLC (DCM/CH₃OH = 20/1) によって精製して、無色油状物質として 30 mg (57%) の N-(2-(3-シアノ-2

50

ー(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J=6.4 Hz, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 521.8.

工程3: N-(2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

【化56】

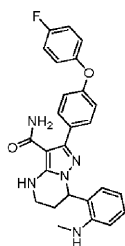


【0191】

アセトン(10 mL)中のN-(2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(187 mg、0.36 mmol)の溶液にK₂CO₃(100 mg、0.72 mmol)およびCH₃I(15滴)を添加した。RTで2時間攪拌した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮して、黄色固形物として192 mg(100%)のN-(2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 535.8.

工程4: 2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化57】



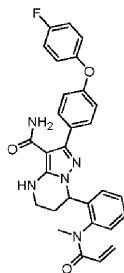
【0192】

化合物2に対する工程2と同様の手順を用いて、所望の生成物をN-(2-(3-シアノ-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.09-6.90 (m, 7H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.51 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 3.2

7-3.24 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 457.9.

化合物16: 2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(2-(N-メチルアクリルアミド)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化58】



10

【0193】

化合物8に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-7-(2-(メチルアミノ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.47-7.37 (m, 4H), 7.30-7.15 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.25-5.85 (m, 2H), 5.63-5.49 (m, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 6H), 2.45-2.20 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 511.9.

20

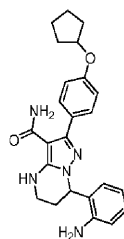
[実施例7]

化合物17-18の合成

化合物17: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

30

【化59】



【0194】

化合物9に対するもの(工程7および工程8)と同様の手順を用いて、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルおよびブromoシクロペンタンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.74 (br s, 1H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.58-5.53 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.86-4.80 (m, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 2H). M

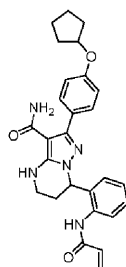
40

50

S (ESI) m/e [M+1]⁺ 418.0.

化合物 18 : 7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 60】



10

【0195】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 17 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.80-5.77 (m, 2H), 4.86-4.79 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 3H) and 1.75-1.53 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 471.9.

20

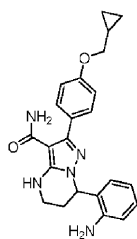
【実施例 8】

化合物 19-20 の合成

化合物 19 : 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

30

【化 61】

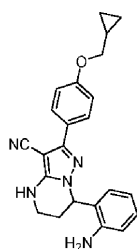


【0196】

工程 1 : 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

40

【化 62】



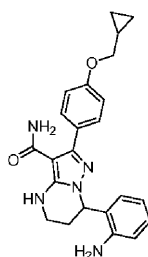
50

【0197】

アセトン（15 mL）中の7-（2-アミノフェニル）-2-（4-ヒドロキシフェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル（331 mg、1.0 mmol）の溶液に（ブROMOメチル）シクロプロパン（135 mg、1.0 mmol）および K_2CO_3 （276 mg、2.0 mmol）を添加した。56℃で16時間攪拌した後、混合物をろ過した。アセトン（20 mL×2）でケーキを洗浄した。ろ液を濃縮して、黄色固形物として300 mgの所望の生成物（78%）を得た。MS（ESI） m/e [M+1]⁺ 386.0.

工程2：7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化63】

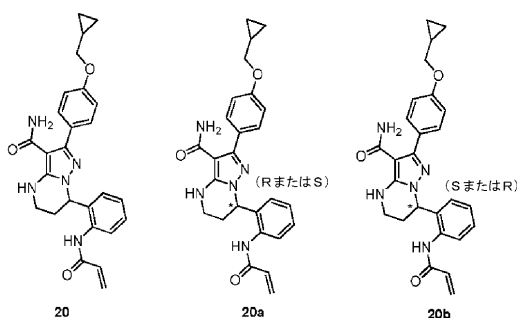


【0198】

EtOH（4 mL）およびDMSO（4 mL）中の7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル（350 mg、0.91 mmol）の溶液にNaOH水溶液（5 N、2 mL）および H_2O_2 （2 mL）を添加した。60℃で3時間攪拌した後、混合物を100 mLの H_2O と100 mLのEAとの間で分配した。有機層を水層から分離し、飽和塩水（100 mL×2）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し（DCM/MeOHで溶出）、白色固形物として150 mg（41%）の所望の生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.37（d, J=8.8 Hz, 2H）, 6.97-6.92（m, 3H）, 6.75（br s, 1H）, 6.67（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.49（t, J=7.6 Hz, 1H）, 6.27（d, J=7.6 Hz, 1H）, 5.58-5.54（m, 1H）, 5.16（s, 2H）, 3.83（d, J=7.2 Hz, 2H）, 3.27-3.24（m, 1H）, 3.01-2.92（m, 1H）, 2.23-2.13（m, 1H）, 2.13-2.07（m, 1H）, 1.24-1.18（m, 1H）, 0.59-0.54（m, 2H） and 0.34-0.30（m, 2H）. MS（ESI） m/e [M+1]⁺ 404.0.

化合物20：7-（2-アクリルアミドフェニル）-2-（4-（シクロプロピルメトキシ）フェニル）-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化64】



10

20

30

40

50

【0199】

化合物8に対するものと同様の手順に従い、所望の生成物を化合物19およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J=10.2, 16.7 Hz, 1H), 6.27 (d, J=16.7 Hz, 1H), 5.80–5.77 (m, 2H), 3.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.27–3.23 (m, 1H), 3.03–2.93 (m, 1H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.23–1.14 (m, 1H), 0.59–0.53 (m, 2H) and 0.34–0.29 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 457.9.

10

キラルprep-HPLCによって化合物20を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物20a (ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間3.03分) および化合物20b (ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間3.82分) に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表11】

カラム	CHIRALPAK IC-3
カラムサイズ	2 cm × 25 cm
注入	3mL
移動相	MeOH/ACN=50/50
流速	10 mL/分
波長	UV 254 nm
温度	35 °C
試料溶液	移動相中 2.5 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-YMC

20

30

【0200】

キラル分析条件を下記で示す。

【表12】

カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	3 μL
移動相	MeOH/ACN = 50/50 (v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

40

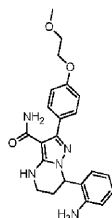
【0201】

[実施例9]

化合物21-22の合成

化合物21: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 6 5】

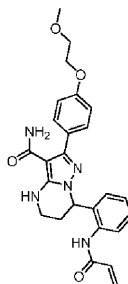


【0202】

化合物 9 に対するもの（工程 7 および工程 8）と同様の手順を用いて、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を 7-（2-アミノフェニル）-2-（4-ヒドロキシフェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルおよび 1-ブromo-2-メトキシエタンから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.38（d, J=8.6 Hz, 2H）, 7.00-6.94（m, 3H）, 6.75（br s, 1H）, 6.69（d, J=7.6 Hz, 1H）, 6.51（t, J=7.6 Hz, 1H）, 6.28（d, J=7.6 Hz, 1H）, 5.59-5.54（m, 1H）, 5.21（br s, 1H）, 4.11（t, J=4.0 Hz, 2H）, 3.66（t, J=4.0 Hz, 2H）, 3.30（s, 3H）, 3.28-3.25（m, 1H）, 3.02-2.92（m, 1H）, 2.24-2.16（m, 1H）and 2.13-2.05（m, 1H）. MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 407.9.

化合物 22：7-（2-アクリルアミドフェニル）-2-（4-（2-メトキシエトキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 6 6】



【0203】

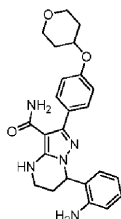
化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、所望の生成物を化合物 21 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.84（s, 1H）, 7.45（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.37（d, J=8.6, 2H）, 7.30（t, J=7.6 Hz, 1H）, 7.21（t, J=7.6 Hz, 1H）, 6.93（d, J=8.6 Hz, 2H）, 6.81（s, 1H）, 6.64（d, J=8.0 Hz, 1H）, 6.53（dd, J=10.5, 17.0 Hz, 1H）, 6.27（dd, J=1.7, 17.0 Hz, 1H）, 5.80-5.77（m, 2H）, 4.11（t, J=4.4 Hz, 2H）, 3.66（t, J=4.4 Hz, 2H）, 3.30（s, 3H）, 3.27-3.23（m, 1H）, 3.03-2.94（m, 1H）, 2.36-2.25（m, 1H）, 2.01-1.95（m, 1H）. MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 462.0.

[実施例 10]

化合物 23-24 の合成

化合物 23：7-（2-アミノフェニル）-2-（4-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ）フェニル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 6 7】

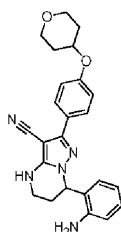


【 0 2 0 4 】

工程 1: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

10

【化 6 8】



20

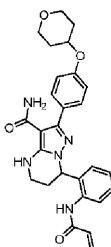
【 0 2 0 5 】

THF (5 mL) 中の 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (33 mg, 0.1 mmol) の溶液に PPh₃ (78.6 mg, 0.25 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (10 mg, 0.1 mmol) を添加した。次いで DIAD (51 mg, 0.25 mmol) を 0℃ で混合物に滴下して添加し、0℃ で N₂ 下で 10 分間攪拌した。混合物を rt まで温め、RT で 16 時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、DCM (20 mL) と塩水 (20 mL) との間で分配した。有機層を水層から分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、Pre-TLC (DCM/CH₃OH = 10/1) によって精製して、無色油状物質として 5 mg (12%) の 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 415.9.

30

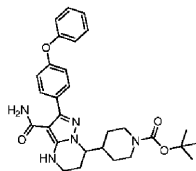
40

工程 2: 7-(2-アミノフェニル)-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)フェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

Nc1ccc(cc1)C2=NC(=C3C(=N2)C(=O)N)C(=O)N3c4ccc(cc4)Oc5ccccc5

化合物 25: 7-(1-(Tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 7 1】



【0208】

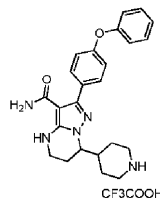
7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(工程4から5)および化合物2(工程1および2)に対する手順に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物をtert-ブチル4-アセチルピペリジン-1-カルボキシレートおよび5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。¹H NMR(CD₃OD-d₄) δ 7.40(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.06(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.01-6.94(m, 4H), 4.10-4.00(m, 2H), 3.98-3.91(m, 1H), 3.35-3.30(m, 2H), 2.70-2.58(m, 2H), 2.18-2.02(m, 2H), 2.02-1.84(m, 1H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.39-1.12(m, 2H), 1.35(s, 9H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 518.0.

10

化合物26: 7-(ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

20

【化 7 2】



【0209】

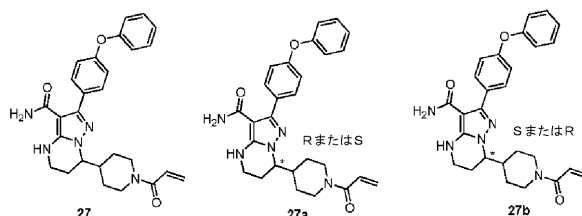
化合物38に対する工程2と同様の手順に従い、所望の生成物を化合物25から調製した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.47(br s, 1H), 8.16(br s, 1H), 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.18(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10-7.04(m, 4H), 6.72(br s, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.34-3.26(m, 4H), 2.94-2.75(m, 2H), 2.28-2.14(m, 1H), 2.07-1.88(m, 2H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.60-1.43(m, 2H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 418.0.

30

化合物27: 7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

40

【化 7 3】



【0210】

50

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、所望の生成物を化合物 26 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83–6.76 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.07 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.11–3.98 (m, 2H), 3.33–3.24 (m, 2H), 3.04–2.94 (m, 1H), 2.67–2.55 (m, 1H), 2.33–2.25 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.78–1.66 (m, 1H), 1.61–1.50 (m, 1H), 1.30–1.18 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 471.9.

10

キラルprep-HPLCによって化合物27を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物27a（ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間6.49分）および化合物27b（ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間8.03分）に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表 1 3】

カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	2 cm × 25 cm
注入	2mL
移動相	MeOH/ACN=60/40
流速	15 mL/分
波長	UV 254 nm
温度	35 °C
試料溶液	移動相中 0.5 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-YMC

20

【0 2 1 1】

30

キラル分析条件を下記で示す。

【表 1 4】

カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	2 μL
移動相	MeOH/ACN = 60/40 (v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

40

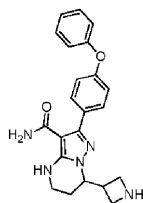
【0 2 1 2】

[実施例 1 2]

化合物 28–29 の合成

化合物 28 : 7-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 7 4】

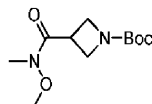


【0 2 1 3】

工程 1 : T e r t - ブチル 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート

10

【化 7 5】

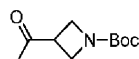


【0 2 1 4】

THF (1 0 0 m L) 中の 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (5 . 1 5 g 、 2 5 . 6 m m o l) の溶液に D C C (7 . 1 1 g 、 3 4 . 5 m m o l) 、 E t ₃ N (5 . 1 8 g 、 5 1 . 2 m m o l) および N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3 . 4 4 g 、 3 5 . 3 m m o l) を添加し、反応物を R T で約 1 6 時間 20 攪拌した。減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を E A (1 0 0 m L) と水 (5 0 m L) との間で分配し、水性物を E A (5 0 m L × 3) でさらに抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 0 m L) で洗浄し、減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、次いでシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (2 0 0 から 3 0 0 メッシュ、CH₂Cl₂ / MeOH = 2 0 / 1) 、無色油状物質として粗製生成物 (約 8 . 0 g) を得た。MS (E S I) m / e [M + 2 3] ⁺ 2 6 6 . 9 , [M - 5 5] ⁺ 1 8 9 . 0 .

工程 2 : T e r t - ブチル 3 - アセチルアゼチジン - 1 - カルボキシラート

【化 7 6】



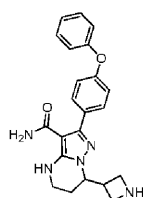
30

【0 2 1 5】

THF (1 5 0 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - (メトキシ (メチル) カルバモイル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (7 . 0 g 、 2 8 . 7 m m o l) の溶液に 0 °C で CH₃MgBr (4 3 m L 、 4 3 m m o l) を添加し、次いでゆっくりと約 2 時間、R T まで 40 温めた。クエン酸の 1 0 % 水 (3 0 m L) を混合物に添加し、E A (5 0 m L × 3) で抽出し、合わせた有機相を塩水 (2 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して (2 0 0 - 3 0 0 メッシュ、PE / EA = 2 / 1) 、無色油状物質として粗製生成物 (4 . 0 g 、 7 0 %) を得た。MS (E S I) m / e [M - 5 5] ⁺ 1 4 4 . 0 .

化合物 2 8 : 7 - (アゼチジン - 3 - イル) - 2 - (4 - フェノキシフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

【化 7 7】



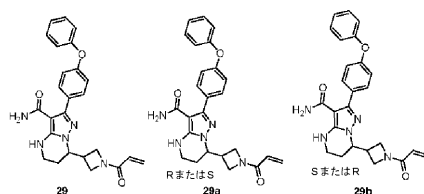
【0 2 1 6】

50

7-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(工程4から5)、化合物2(工程1および2)および化合物38(工程2)に対する手順に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物をtert-ブチル3-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレートおよび5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.70(br s, 1H), 8.44(br s, 1H), 7.50(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.18(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.06(d, J=8.6 Hz, 2H), 6.72(br s, 1H), 4.46-4.38(m, 1H), 4.24-4.15(m, 1H), 4.07-3.94(m, 3H), 3.29-3.24(m, 2H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.13-2.04(m, 1H), 1.78-1.69(m, 1H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 390.0.

化合物29: 7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化78】



【0217】

化合物8に対するものと同様の手順に従い、所望の生成物を化合物28およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.20-7.15(m, 1H), 7.10-7.04(m, 4H), 6.69(br s, 1H), 6.37-6.26(m, 1H), 6.12-6.04(m, 1H), 5.68-5.60(m, 1H), 4.43-4.25(m, 2H), 4.18-4.08(m, 1H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.86-3.80(m, 1H), 3.32-3.26(m, 2H), 3.02-2.92(m, 1H), 2.14-2.06(m, 1H), 1.79-1.70(m, 1H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 444.0.

キラルprep-HPLCによって化合物29を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物29a(ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間10.54分)および化合物29b(ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間13.98分)に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表 1 5】

カラム	CHIRALCEL OJ-H
カラムサイズ	2 cm × 25 cm
注入	3ml
移動相	CO ₂ /(MeOH70%ACN30%) = 75/25
流速	45 mL/分
波長	UV 220 nm
温度	35
試料溶液	移動相中 3 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-SFC

10

【 0 2 1 8 】

キラル分析条件を下記で示す。

【表 1 6】

カラム	CHIRALPAK AD
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	3 μL
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=70/30(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

20

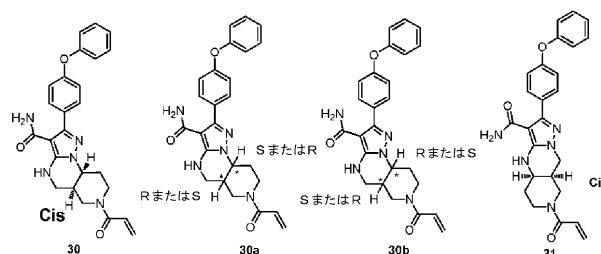
【 0 2 1 9 】

[実施例 1 3]

化合物 3 0 - 3 1 の合成

化合物 3 0 : シス-7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a-オクタヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [3, 4-e] ピリミジン-3-カルボキサミドおよびシス-7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a, 9-オクタヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリド [4, 3-d] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 7 9】



40

【 0 2 2 0 】

化合物 2 7 に対する手順に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートおよび 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.1

50

8-6.06 (m, 1H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.84-3.34 (m, 5H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443.9.

キラルprep-HPLCによって化合物30を2つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物30a（ピーク1、RまたはS、キラル分析において保持時間10.64分）および化合物30b（ピーク2、SまたはR、キラル分析において保持時間15.18分）に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

【表17】

カラム	CHIRALCEL ID
カラムサイズ	3 cm × 25 cm
注入	7 mL
移動相	MeOH/EA = 30/70
流速	25mL/分
波長	UV 254 nm
温度	35 °C
試料溶液	移動相中 2 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-YMC

10

20

【0221】

キラル分析条件を下記で示す。

【表18】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	3 μL
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=50/50(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

30

【0222】

化合物30の調製における1つの副産物として化合物31を得た。¹H NMR (DM SO-d₆ at 80 °C) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.82 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 6.10 (dd, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 6.01 (br s, 2H), 5.68 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.4, 12.2 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.28 (td, J = 4.0, 10.4 Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 443.9.

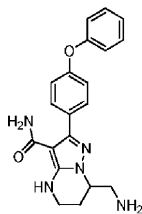
40

[実施例14]

化合物32-33の合成

化合物32: 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 8 0】

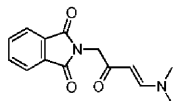


【0 2 2 3】

工程 1：(E)-2-(4-(ジメチルアミノ)-2-オキソプロト-3-エニル) イソインドリン-1, 3-ジオン

10

【化 8 1】



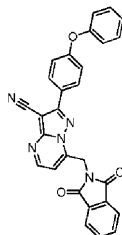
【0 2 2 4】

20 mL の DMF-DMA 中の 2-(2-オキソプロピル) イソインドリン-1, 3-ジオン (1 g、4.9 mmol) の溶液に、幾分かの 4A 分子ふるいを添加した。反応混合物を 100℃ で N_2 下で 15 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物をろ過し、固形物として 600 mg (47.5%) の粗製 (E)-2-(4-(ジメチルアミノ)-2-オキソプロト-3-エニル) イソインドリン-1, 3-ジオンを回収した。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 259.1$.

20

工程 2：7-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 8 2】



30

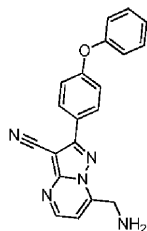
【0 2 2 5】

20 mL の HOAc 中の (E)-2-(4-(ジメチルアミノ)-2-オキソプロト-3-エニル) イソインドリン-1, 3-ジオン (600 mg、2.33 mmol) および 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (642 mg、2.33 mmol) の混合物を攪拌し、120℃ に 15 時間加熱した。混合物を濃縮し、30 mL の溶媒 (PE/EA=4/1) 中で懸濁した。混合物をろ過し、pre-TLC (DCM/EA=50/1) によって固形物を精製して、固形物として 430 mg (40%) の 7-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.50 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 5H), 5.32 (s, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 472.1$.

40

工程 3：7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 8 3】



【0226】

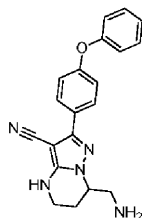
5 mL の MeOH および 5 mL のジオキサン中の 7-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル (290 mg、0.62 mmol) の溶液に 12 滴のヒドラジン水和物を添加した。反応混合物を攪拌し、60℃に3時間加熱した。混合物を濃縮し、20 mL の溶媒 (DCM/MeOH=10/1) 中で懸濁した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、EA で、続いて DCM/MeOH (10/1) で溶出して、固形物として 150 mg (71%) の 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 342.1.

10

工程 4: 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

20

【化 8 4】



【0227】

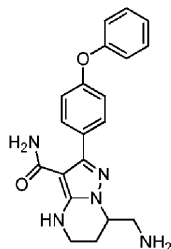
20 mL の EtOH 中の 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル (150 mg、0.44 mmol) の溶液に NaBH₄ (200 mg) を添加した。反応混合物を rt で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮して、溶媒を除去した。残渣を EA (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。有機層を濃縮して、固形物として 150 mg (100%) の粗製 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルを得て、さらに精製せずに次の工程でこれを使用した。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 346.0.

30

工程 5: 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 8 5】

40



【0228】

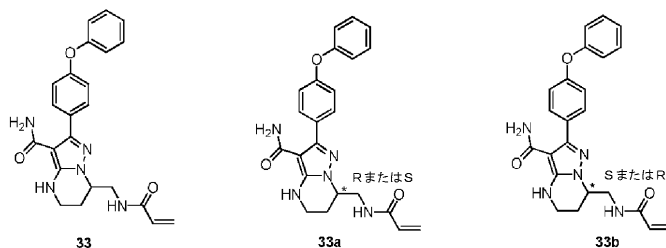
2 mL の EtOH 中の 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

50

5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (15 mg、0.043 mmol) の溶液に 1 mL の DMSO、0.5 mL の NaOH (5 N) および 0.5 mL の H₂O₂ (30% 水溶液) を添加した。60℃で 2 時間攪拌した後、混合物を濃縮して、EtOH を除去した。残渣を水 (30 mL) と EA (20 mL) との間で分配した。有機相を濃縮し、pre-HPLC によって精製し、H₂O 中 0.1% TFA 中の 20% から 40% の CH₃CN で溶出した。所望の生成物を含む分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、TFA 塩として生成物を得た (10 mg、64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (br s, 3H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15–7.12 (m, 4H), 6.77 (br s, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 3.40–3.20 (m, 4H), 2.16–2.06 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364.0.

10

化合物 33: 7-(アクリルアミドメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 86】



20

【0229】

5 mL の DCM 中の 7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (125 mg、0.344 mmol) の溶液に Et₃N (4 滴) および アクリロイルクロリド (46.5 mg、0.52 mmol) を添加した。rt で 30 分間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) と DCM (5 mL) との間で分配した。有機層を濃縮し、pre-TLC (DCM/MeOH = 20/1) によって精製して、40 mg (28%) の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54–7.43 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16–7.11 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.33 (dd, J = 10.1, 17.0 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 1.9, 17.0 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 1.9, 10.1 Hz, 1H), 4.28–4.22 (m, 1H), 3.92–3.80 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 3H), 2.14–1.94 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 417.9.

30

キラル pre-HPLC によって化合物 33 を 2 つの鏡像異性体性の立体異性体、化合物 33a (ピーク 1、R または S、キラル分析において保持時間 6.04 分) および化合物 33b (ピーク 2、S または R、キラル分析において保持時間 8.87 分) に分離した。キラル分離条件を下記で示す。

40

【表 19】

カラム	CHIRALCEL AD-H
カラムサイズ	3cm × 25 cm
注入	5 mL
移動相	CO ₂ /MeOH = 75/25
流速	65 mL/分
波長	UV 220 nm
温度	35
試料溶液	移動相中 4.5 mg/mL
Prep-SFC 装置	DAICEL-SFC

10

【0230】

キラル分析条件を下記で示す。

【表 20】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	0.46 cm I.D. × 15 cm L, 5 μm
注入	1 μL
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=70/30(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

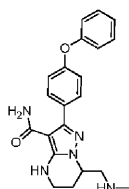
20

【0231】

[実施例 15]

化合物 34-35 の合成

化合物 34: 7-((メチルアミノ)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
 【化 87】

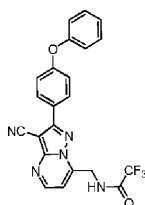


30

40

【0232】

工程 1: N-((3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド
 【化 88】



50

【0233】

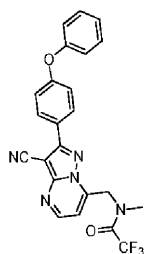
5 mLのDCM中の7-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル(50 mg、0.147 mmol)の溶液に3滴のDIEAおよび2滴のトリフルオロ酢酸無水物を添加した。rtで2時間攪拌した後、10 mLの水を混合物に添加し、DCM(5 mL×2)で抽出した。DCM層を濃縮して、黄色固形物(50 mg、78%)を得て、さらに精製せずに次の工程でこれを使用した。

【0234】

工程2: N-((3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド

10

【化89】



【0235】

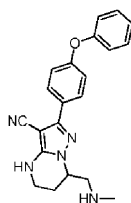
20

5 mLのアセトン中のN-((3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(40 mg、0.091 mmol)の溶液に K_2CO_3 (50 mg)および CH_3I (0.5 mL)を添加した。rtで4時間攪拌後、混合物を濃縮した。残渣を10 mLの水と10 mLのDCMとの間で分配した。有機層を濃縮し、Pre-TLC(DCM/MeOH=20/1)によって精製して、黄色固形物(30 mg、73%)を得た。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 451.9.

工程3: 7-(メチルアミノ)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

【化90】

30



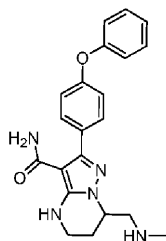
【0236】

15 mLのEtOH中のN-((3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)メチル)-2,2,2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド(40 mg、0.089 mmol)の溶液に $NaBH_4$ (50 mg)を添加した。rtで30分間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣を20 mLの水と20 mLのEAとの間で分配した。EA層を濃縮し、Pre-TLC(DCM/MeOH=5/1)によって精製して、白色固形物(20 mg、63%)を得た。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 359.9.

40

工程4: 7-(メチルアミノ)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 9 1】

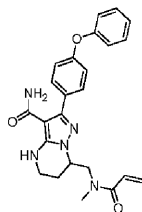


【0237】

2 mL の EtOH 中の 7-((メチルアミノ)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトрил (20 mg、0.0557 mmol) の溶液に 1 mL の DMSO、0.5 mL の NaOH (5N) および 0.5 mL の H₂O₂ (30% 溶液) を添加した。反応混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮して、EtOH を除去した。残渣を水 (20 mL) と EA (20 mL) との間で分配した。EA 層を濃縮して、白色固形物として生成物 (10 mg、収率: 48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (d, J=8 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 378.0.

化合物 35: 7-((N-メチル(アクリルアミド)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 9 2】



【0238】

5 mL の DCM 中の 7-((メチルアミノ)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (92 mg、0.244 mmol) の溶液に Et₃N (3 滴) および アクリロイルクロリド (33 mg、0.366 mmol) を添加した。反応混合物を rt で 30 分間攪拌した。次いで混合物を水 (30 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。有機層を濃縮し、pre-TLC (DCM/MeOH=15/1) により精製して、白色固形物として生成物 (25 mg、収率: 24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ and D₂O at 80℃) δ 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 4H), 6.75-6.57 (m, 2H), 6.10-5.85 (m, 1H), 5.67-5.50 (m, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.14-1.90 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 432.0.

[実施例 16]

化合物 36-37 の合成

化合物 36: 7-(アミノメチル)-2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

10

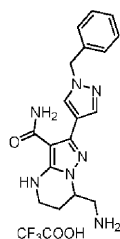
20

30

40

50

【化 9 3】

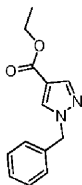


【0 2 3 9】

工程 1：エチル 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

10

【化 9 4】



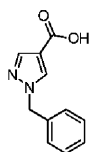
【0 2 4 0】

CH₃CN (250 mL) 中のエチル 1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (35.0 g、250 mmol) および K₂CO₃ (69.0 g、500 mmol) の混合物に BnBr (42.7 g、250 mmol) を添加した。混合物を RT で 18 時間攪拌し、濃縮した。残渣を EA (500 mL) 中で懸濁し、水 (200 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、白色固形物として所望の化合物 (53.0 g、91.2%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41–7.19 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 1.25 (t, 3H, J = 5.4 Hz). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 231.0.

20

工程 2：1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化 9 5】



30

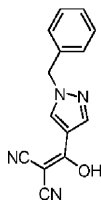
【0 2 4 1】

THF (100 mL) および H₂O (100 mL) 中のエチル 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート (53.0 g、0.23 mol) および LiOH (19.4 g、0.46 mol) の混合物を還流状態で 6 時間攪拌した。次いで THF を除去し、残渣を 6N HCl によって酸性化し、沈殿物を形成させ、ろ過し、乾燥させて、白色固形物として所望の化合物 (44.0 g、92.8%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 5H), 5.37 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 202.9.

40

工程 3：2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)(ヒドロキシ)メチレン)マロノニトリル

【化 9 6】



【0 2 4 2】

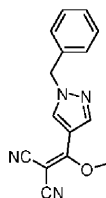
S O C l₂ (250 mL) 中の 1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (25.0 g、123.8 mmol) の溶液を 3 時間加熱還流した。混合物を真空濃縮して、
 中間体を得て、さらに精製せずに次の工程においてこれを使用した。T H F (250 mL) 中のプロパンジニトリル (8.2 g、12.8 mmol)、D I E A (32.0 g、247.6 mmol) の溶液に 0 から 5℃ で 1 時間にわたりトルエン (250 mL) 中の中間体の溶液を滴下して添加した。得られた混合物を R T まで温め、16 時間攪拌した。反応を水 (500 mL) で停止させ、E A (500 mL×3) で抽出し、有機層を 3 N H C l (500 mL)、塩水 (500 mL×3) で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (26.5 g、85.0%) を得た。M S (E S I) m/e [M+1]⁺ 250.9.

10

工程 4: 2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) (メトキシ) メチレン) マロノニトリル

20

【化 9 7】



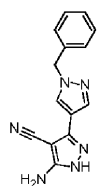
【0 2 4 3】

C H (O M e)₃ (250 mL) 中の 2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) (ヒドロキシ) メチレン) マロノニトリル (26.5 g、106 mmol) の溶液を 75℃ に 16 時間加熱した。次いで溶液を濃縮した。残渣を M e O H (50 mL) で洗浄して、灰白色固形物として 14.5 g (51.8%) の 2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) (メトキシ) メチレン) マロノニトリルを得た。¹ H N M R (D M S O - d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42-7.24 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.12 (s, 3H). M S (E S I) m/e [M+1]⁺ 264.9.

30

工程 5: 5-アミノ-2'-ベンジル-3,4'-ビ(1H-ピラゾール)-4-カルボニトリル

【化 9 8】



40

【0 2 4 4】

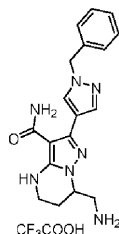
E t O H (500 mL) 中の 2-((1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) (メトキシ) メチレン) マロノニトリル (14.5 g、54.9 mmol) およびヒドラジン水和物 (10 mL) の混合物を R T で 4 時間攪拌した。次いで混合物を濃縮して、粗製生成物を得て、M e O H で洗浄して、灰白色固形物として 10 g (69.0%) の 5-ア

50

ミノ-2'-ベンジル-3,4'-ビ(1H-ピラゾール)-4-カルボニトリルを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.76 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.11 (br s, 2H), 5.40 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 264.9.

化合物36: 7-(アミノメチル)-2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキسامイドトリフルオロアセタート

【化99】



10

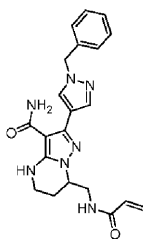
【0245】

化合物32に対する手順(工程2から5)に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を5-アミノ-2'-ベンジル-3,4'-ビ(1H-ピラゾール)-4-カルボニトリルおよび(E)-2-(4-(ジメチルアミノ)-2-オキソブト-3-エニル)イソインドリン-1,3-ジオンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.97 (br s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 5.37 (s, 2H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.37-3.16 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 352.0.

20

化合物37: 7-(アクリルアミドメチル)-2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化100】



30

【0246】

化合物8に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物36およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (t, J=6.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.21 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 6.25 (dd, J=17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J=10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 405.9.

40

[実施例17]

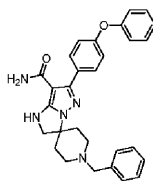
化合物38-40の合成

化合物38 1'-ベンジル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロス

50

ピロ [イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3, 4'-ピペリジン] -7-カルボキサミド

【化101】

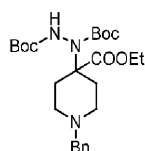


【0247】

工程1: ジーtert-ブチル1-(1-ベンジル-4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシラート

10

【化102】



【0248】

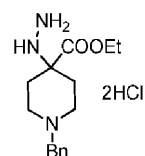
THF (20 mL) 中のジイソプロピルアミン (153 mg、1.5 mmol) の溶液に -75°C で N_2 下で $n-BuLi$ (2.5 M、0.6 mL) を添加した。5 分後、エチル1-ベンジルピペリジン-4-カルボキシラート (247 mg、1.0 mmol) を添加し、次いで得られた混合物を -70°C で 10 分間攪拌し、その後、ジーtert-ブチルアゾジカルボキシラート (345 mg、1.5 mmol) を添加した。反応物を 30 分間攪拌し、次いで水性 NH_4Cl (10 mL) で反応停止させ、EA (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、灰白色固形物として粗製生成物 (350 mg、72%) を得た。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 478.3$.

20

工程2: エチル1-ベンジル-4-ヒドラジニルピペリジン-4-カルボキシラート塩酸塩

【化103】

30



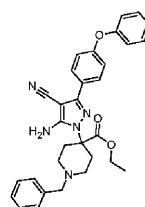
【0249】

MeOH (10 mL) 中のジーtert-ブチル1-(1-ベンジル-4-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシラート (1.0 g、2.09 mmol) および濃 HCl (1.0 mL) の混合物を 2 時間加熱還流した。次いで混合物を濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (650 mg、88.9%) を得た。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 278.0$.

40

工程3: エチル4-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキシラート

【化104】



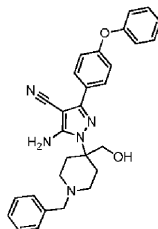
50

【0250】

CHCl₃ (20 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4-ヒドラジニルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (580 mg、1.57 mmol)、2-(メトキシ(4-フェノキシフェニル)メチレン)マロノニトリル (433 mg、1.57 mmol) および TEA (475 mg、4.71 mmol) の混合物を 16 時間、N₂ 下で加熱還流した。混合物を濃縮し、溶出液として PE 中 50% EA を用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製して、黄色固形物として生成物 (280 mg、34.2%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 521.9.

工程 4: 5-アミノ-1-(1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル
【化105】

10



【0251】

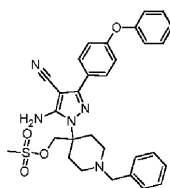
MeOH (5 mL) 中のエチル 4-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキシレート (52 mg、0.1 mmol) の溶液に NaBH₄ (8 mg、0.2 mmol) を添加した。10 分後、反応を水 (5 mL) で停止させ、EA (10 mL × 3) で抽出した。有機の合わせた層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、灰白色固形物として粗製生成物 (34 mg、70.9%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 480.0.

20

工程 5: (4-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチルメタンスルホナート

【化106】

30



【0252】

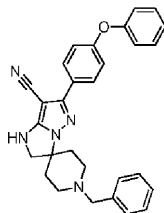
DCM (5 mL) 中の 5-アミノ-1-(1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (50 mg、0.1 mmol) および TEA (20 mg、0.20 mmol) の溶液に 0℃ で MsCl (14 mg、0.12 mmol) を添加した。5 分後、反応を水 (5 mL) で停止させ、DCM (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、Prep-TLC (DCM 中 10% MeOH) によって精製して、黄色固形物として生成物 (35 mg、62.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 5H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (br s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.88–2.55 (m, 4H), 2.19–2.16 (m, 2H), 1.92–1.86 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 55

40

50

7. 9.

工程6：1'-ベンジル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボニトリル
【化107】



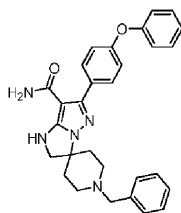
10

【0253】

DMF (2 mL) 中の (4-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチルメタンスルホナート (35 mg、0.06 mmol) および Cs₂CO₃ (31 mg、0.09 mmol) の混合物を 50℃ に 16 時間加熱した。反応を水 (5 mL) で停止させ、EA (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、Prep-TLC (DCM 中 10% MeOH) によって精製して、黄色固形物として生成物 (12 mg、43.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43–7.40 (m, 3H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.26 (br s, 1H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12–7.05 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.89–2.80 (m, 2H), 2.22–2.12 (m, 2H), 2.10–1.96 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 462.0.

20

工程7：1'-ベンジル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド
【化108】



30

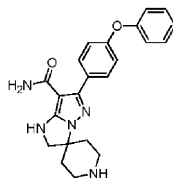
【0254】

化合物2に対する工程2と同様の手順に従い、所望の生成物を1'-ベンジル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45–7.39 (m, 3H), 7.37–7.31 (m, 4H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12–6.94 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (br s, 2H), 2.89–2.82 (m, 2H), 2.15–2.11 (m, 2H), 1.84–1.72 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 479.9.

40

化合物39：6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド

【化 109】



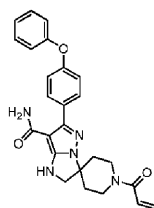
【0255】

MeOH (10 mL) および HOAc (1 滴) 中の 1'-ベンジル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ [イミダゾ [1,2-b] ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド (50 mg、0.10 mmol)、10% w/w Pd(OH)₂/C (5 mg) の混合物を H₂ 下で 16 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (20 mg、51.4%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 390.0.

10

化合物 40: 1'-アクリロイル-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ [イミダゾ [1,2-b] ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド

【化 110】



20

【0256】

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、化合物 40 を化合物 39 および アクリロイルクロリド から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.12 (dd, J = 2.3, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.60-3.38 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 443.9.

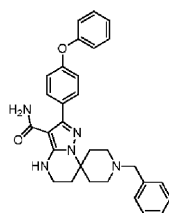
30

[実施例 18]

化合物 41-43 の合成

化合物 41: 1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5',6'-ジヒドロ-4'H-スピロ [ピペリジン-4,7'-ピラゾロ [1,5-a] プリミジン]-3'-カルボキサミド

【化 111】

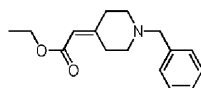


40

【0257】

工程 1: エチル 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン) アセタート

【化 1 1 2】



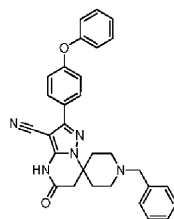
【0 2 5 8】

THF (20 mL) 中の NaH (318 mg、7.94 mmol) の懸濁液に 0℃で 30 分間にわたり THF (5 mL) 中のエチル 2-(ジエトキシホスホリル) アセタート (1.78 g、7.94 mmol) の溶液を滴下して添加した。10 分間攪拌した後、THF (5 mL) 中の 1-ベンジルピペリジン-4-オン (1.0 g、5.29 mmol) の溶液を 0℃で 20 分間にわたり滴下して添加した。混合物を 60 分間攪拌させた。次いで、反応を水 (10 mL) で停止させた。混合物を EA (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、溶出液として PE 中 25% EA を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製して、黄色油状物質として生成物 (1.2 g、87.3%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 260.0.

10

工程 2: 1-ベンジル-5'-オキソ-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ [ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] -3'-カルボニトリル

【化 1 1 3】



20

【0 2 5 9】

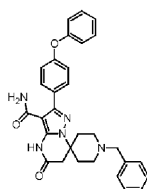
DMF (20 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1.0 g、3.6 mmol)、エチル 2-(1-ベンジルピペリジン-4-イリデン) アセタート (1.1 g、4.3 mmol) および K₂CO₃ (745 mg、5.4 mmol) の混合物を 80℃に N₂ 下で 16 時間加熱した。反応を水 (20 mL) で停止させ、EA (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、溶出液として PE 中 30% EA を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製して、黄色固形物として生成物 (950 mg、54.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.92 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 489.9.

30

工程 3: 1-ベンジル-5'-オキソ-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ [ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] -3'-カルボキサミド

40

【化 1 1 4】



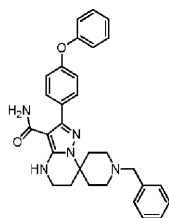
50

【0260】

H₃PO₄ (5 mL) 中の1-ベンジル-5'-オキソ-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ[ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン]-3'-カルボニトリル (500 mg、1.02 mmol) の溶液を130℃に1時間加熱した。混合物を水 (20 mL) に注ぎ、EA (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、溶出液としてDCM中5% MeOHを用いて、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製して、黄色固形物として生成物 (180 mg、34.8%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 507.9.

工程4: 1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ[ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミド

【化115】

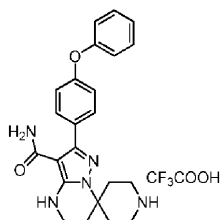


【0261】

BH₃/THF (1 N、20 mL) 中の1-ベンジル-5'-オキソ-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ[ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミド (180 mg、0.36 mmol) の溶液を3時間加熱還流した。反応をMeOH (20 mL) および濃HCl (2 mL) で停止させた。混合物を60℃で1時間攪拌し、次いでNaHCO₃で塩基性化し、EA (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM中5% MeOHで溶出して、黄色固形物として生成物 (120 mg、67.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.39–7.22 (m, 9H), 7.09–7.04 (m, 1H), 6.99–6.94 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.35 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.19–3.11 (m, 2H), 2.80–2.66 (m, 2H), 2.50–2.40 (m, 2H), 2.10 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 493.9.

化合物42: 2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ[ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化116】



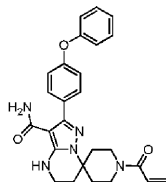
【0262】

化合物39に対するものと同様の手順に従い、化合物42を1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ[ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (br s, 2H), 7.51 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.18 (t, J

= 7.6 Hz, 1H), 7.11–7.04 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 3.40–3.33 (m, 4H), 3.17–3.06 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 2H), 2.17–2.10 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403.9.

化合物 43: 1-アクリロイル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 6'-ジヒドロ-4'H-スピロ [ピペリジン-4, 7'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン]-3'-カルボキサミド

【化 117】



10

【0263】

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、化合物 43 を化合物 42 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12–7.01 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 10.4, 16.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 12.0, 1H), 3.37–3.33 (m, 2H), 3.16 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.24–2.08 (m, 4H), 1.82–1.73 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 457.9.

20

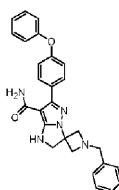
【実施例 19】

化合物 44–46 の合成

化合物 44: 1-ベンジル-6'-(4-フェノキシフェニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 3'-イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール]-7'-カルボキサミド

30

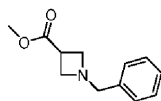
【化 118】



【0264】

工程 1: メチル 1-ベンジルアゼチジン-3-カルボキシラート

【化 119】



40

【0265】

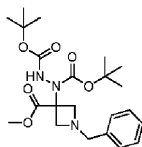
DMF (50 mL) 中のメチルアゼチジン-3-カルボキシラート (5.0 g、33.1 mmol) および DIEA (10.7 g、82.8 mmol) の溶液に 0℃ で 10 分間にわたりプロモメチルベンゼン (5.7 g、33.1 mmol) を滴下して添加した。rt で 2 時間攪拌した後、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EA (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカ上でのクロマトグラフィーカラムによって精製 (EA/PE = 1/4) して、淡黄色油状物質として生成物 (3

50

5 g、51.6%)を得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.34–7.20 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.41–3.35 (m, 1H), 3.29–3.31 (m, 2H), 3.19–3.22 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 206.0$.

工程2: ジーtert-ブチル1-(1-ベンジル-3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシラート

【化120】



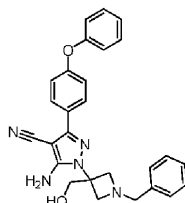
10

【0266】

化合物38に対する工程1と同様の手順を用いて、所望の生成物をメチル1-ベンジルアゼチジン-3-カルボキシラートおよびジtert-ブチルアゾジカルボキシラートから調製した。MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 435.9$.

工程3から5: 5-アミノ-1-(1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化121】



20

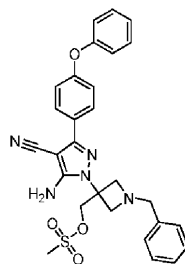
【0267】

化合物38に対するもの(工程2から4)と同様の手順を用いて、所望の生成物をジtert-ブチル1-(1-ベンジル-3-(メトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシラートから調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.36–7.21 (m, 5H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11–7.04 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 5.50 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.61–3.63 (m, 4H), 3.38 (d, $J=6.4$ Hz, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 451.9$.

30

工程6: (3-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルアゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホナート

【化122】



40

【0268】

化合物38に対する工程5と同様の手順を用いて、所望の生成物を5-アミノ-1-(1-ベンジル-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-イル)-3-(4-フェノキ

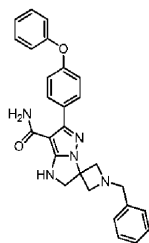
50

シフェニル) - 1 H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.82-7.74 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.70 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 529.9$.

工程7、8: 1-ベンジル-6'-(4-フェノキシフェニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 3'-イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール] -7'-カルボキサミド

【化123】

10



【0269】

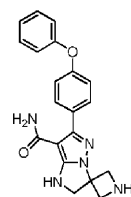
化合物38に対するもの(工程6および7)と同様の手順を用いて、所望の生成物を(3-(5-アミノ-4-シアノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-ベンジルアゼチジン-3-イル)メチルメタンスルホナートから調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.54 (s, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 451.9$.

20

化合物45: 6'-(4-フェノキシフェニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 3'-イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール] -7'-カルボキサミド

【化124】

30



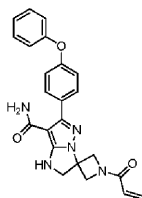
【0270】

化合物39に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物44から調製した。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.19-4.20 (m, 4H), 3.78 (d, $J=9.6$ Hz, 2H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 361.9$.

40

化合物46: 1-アクリロイル-6'-(4-フェノキシフェニル)-1', 2'-ジヒドロスピロ [アゼチジン-3, 3'-イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール] -7'-カルボキサミド

【化 1 2 5】



【0 2 7 1】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 4 5 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 415.9.

10

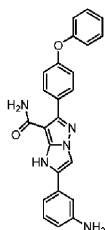
[実施例 2 0]

化合物 4 7 – 5 0 の合成

20

化合物 4 7: 2 – (3 – アミノフェニル) – 6 – (4 – フェノキシフェニル) – 1 H – イミダゾ [1, 2 – b] ピラゾール – 7 – カルボキサミド

【化 1 2 6】

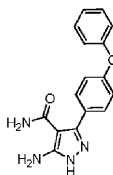


30

【0 2 7 2】

工程 1: 5 – アミノ – 3 – (4 – フェノキシフェニル) – 1 H – ピラゾール – 4 – カルボキサミド

【化 1 2 7】



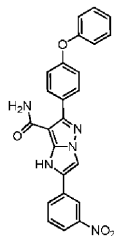
【0 2 7 3】

40

H₃PO₄ (20 mL) 中の 5 – アミノ – 3 – (4 – フェノキシフェニル) – 1 H – ピラゾール – 4 – カルボニトリル (1.0 g, 3.6 mmol) の溶液を 120 °C に 4 時間加熱した。次いで混合物を水 (100 mL) に注ぎ、EA (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として生成物 (850 mg, 77.5%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 295.1.

工程 2: 2 – (3 – ニトロフェニル) – 6 – (4 – フェノキシフェニル) – 1 H – イミダゾ [1, 2 – b] ピラゾール – 7 – カルボキサミド

【化 1 2 8】



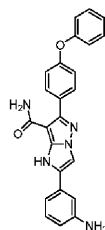
【0 2 7 4】

EtOH (2 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (29.4 mg, 0.1 mmol) および 2-ブromo-1-(3-ニトロフェニル)エタノン (24.4 mg, 0.1 mmol) の混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物をろ過して、黄色固形物として 5 mg の粗製 2-(3-ニトロフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 440.0.

10

工程 3: 2-(3-アミノフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミド

【化 1 2 9】



20

【0 2 7 5】

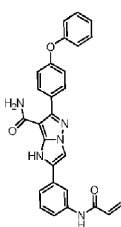
10 mL の MeOH および 10 mL の DCM 中の 2-(3-ニトロフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミド (600 mg, 1.37 mmol) の溶液に 10 % w/w Pd/C (100 mg) を添加した。RT で H₂ 下で 4 時間攪拌した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮し、Pre-HPLC によって精製し、H₂O 中の 0.1 % TFA 中 30 % から 90 % CH₃CN で溶出した。所望の生成物を含有する分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、白色固形物として 73 mg (13 %) の 2-(3-アミノフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H) and 6.98-6.86 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 409.9.

30

40

化合物 48: 2-(3-アクリルアミドフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミド

【化 1 3 0】



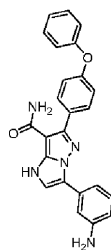
50

【0276】

化合物8に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を2-(3-アミノフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.49-6.37 (m, 2H) and 5.80 (dd, J=4.0, 8.8 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 463.9.

化合物49: 3-(3-アミノフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[1,5-a]イミダゾール-7-カルボキサミド

【化131】

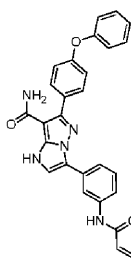


【0277】

化合物48の工程2において、所望の化合物を別の異性体として分離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.19 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 5H) and 6.98 (d, J=7.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 410.1.

化合物50: 3-(3-アクリルアミドフェニル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミド

【化132】



【0278】

化合物8と同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物49およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (d, J=2.4 Hz, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 6.50 (dd, J=10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=17.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J=10.2 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 463.9.

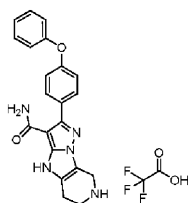
[実施例21]

化合物51から60の合成

化合物51: 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

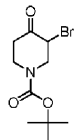
ドトリフルオロアセタート

【化133】



【0279】

工程1: tert-ブチル 3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート
【化134】

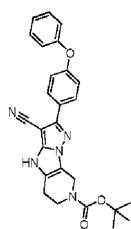


【0280】

RTで30 mLのDMF中のtert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、25 mmol) の溶液にTEA (7.7 mL、55 mmol)、続いてTMSCl (3.5 mL、27.6 mmol) を添加し、次いで混合物を75℃で一晩攪拌した。反応物をRTに冷却し、冷飽和NaHCO₃水 (200 mL) を添加し、続いて冷ヘキサン (200 mL) を添加した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、次の工程で直接使用される粗製生成物を得た。残渣を15 mLのTHF中で溶解し、0℃で15分間攪拌した。80 mLのTHF中のNBS (4.47 g、25 mmol) の溶液をゆっくりと添加した。添加後、反応物をRTで一晩攪拌した。水 (200 mL) を反応物に添加し、続いて200 mLのヘキサンを添加した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、溶出液としてPE/Ea (20/1から8/1) を用いてこれを60 gのシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、白色固形物として5.56 g (78%) のtert-ブチル 3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.85–4.70 (m, 1H), 4.20–4.00 (m, 1H), 3.90–3.55 (m, 3H), 2.80–2.68 (m, 1H), 2.54–2.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M-t-Bu]⁺ 221.9, 224.0.

工程2: tert-ブチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7(8H)-カルボキシレート

【化135】



【0281】

80℃で50 mLのDMF中の5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1.5 g、5.4 mmol) およびK₂CO₃ (2.24 g、16.3 mmol) の混合物をN₂下で45分間攪拌し、その後、tert-ブチル 3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (4.5 g、16.3 m

10

20

30

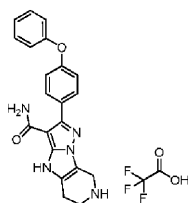
40

50

mol) を一度に添加した。次いで混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。RT に冷却した後、150 mL の水および 150 mL の EA を添加した。水相を EA (100 mL × 3) でさらに抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、溶出液として DCM/MeOH (400/1 から 200/1) を用いてこれを 15 g のシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、灰白色固形物として 850 mg (35%) の tert-ブチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7 (8H)-カルボキシラートを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 455.9.

工程 3: 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [5', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミド

【化 136】

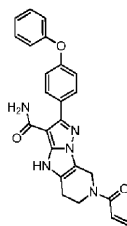


【0282】

TLC および LCMS 分析が、出発物質の殆どを消費したことを示すまで、H₃PO₄ (H₂O 中 85 wt. %, 20 mL) 中の tert-ブチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7 (8H)-カルボキシラート (130 mg, 0.28 mmol) の溶液を 100℃で 1.5 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) に注いだ。固形 K₂CO₃ を用いて混合物を PH=9 から 10 に調整した。懸濁液を EA (100 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、これを pre-HPLC で精製し、H₂O 中の 0.1% TFA 中 10% から 90% CH₃CN で溶出した。所望の生成物を含む分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、白色固形物として 15 mg (11%) の 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [5', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.99 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 373.9.

化合物 52: 7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [5', 1': 2, 3] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミド

【化 137】



【0283】

10

20

30

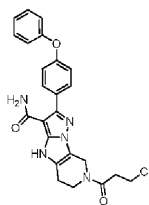
40

50

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 5 1 およびアクリロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ at 80°C) δ 11.55 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10–7.05 (m, 4H), 6.88 (dd, $J=10.6, 17.1$ Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 6.15 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.94–3.91 (m, 2H), 2.80–2.76 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 427.9$.

化合物 5 3 : 7-(3-クロロプロパノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5', 1': 2, 3]イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 8】

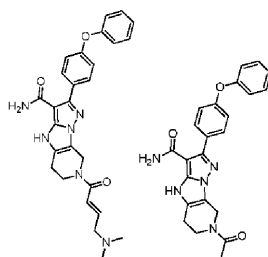


【0 2 8 4】

飽和 HCl (気体) / ジオキサン (50 mL) 中で 7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5', 1': 2, 3]イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミド (40 mg、0.09 mmol) を懸濁し、次いで混合物を RT で約 1.5 時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣を 2 mL の MeOH および 2 mL の水中で懸濁した。有機層を廃棄し、水層を凍結乾燥して、灰白色固形物として 40 mg (90%) の 7-(3-クロロプロパノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5', 1': 2, 3]イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.79–11.76 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10–7.04 (m, 4H), 4.71–4.70 (m, 2H), 3.85–3.79 (m, 4H), 3.02 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.79–2.69 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 463.8, 465.8$.

化合物 5 4 および 5 5 : (E)-7-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5', 1': 2, 3]イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよび 7-アセチル-2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5', 1': 2, 3]イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 3 9】



【0 2 8 5】

50 mL の DCM 中の (E)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン酸塩酸塩 (14

10

20

30

40

50

7 mg、0.88 mmol)、HATU (611 mg、1.6 mmol) および TEA (328 mg、3.2 mmol) の混合物を RT で約 2 時間攪拌し、その後、2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド (300 mg、0.8 mmol) を添加した。混合物を RT で一晩攪拌した。TLC および LCMS 分析により、出発物質が消費されたことが示された。反応物に 100 mL の水および 50 mL の DCM を添加した。水相を 50 mL の DCM でさらに抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、溶出液として DCM/MeOH (20/1 から 10/1) を用いてこれを 5 g のシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、145 mg (37%) の (E)-7-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得て、凍結乾燥により乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, at 80°C) δ 11.52 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 4H), 6.78-6.56 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.89 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.12 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.22 (s, 6H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 484.9.

10

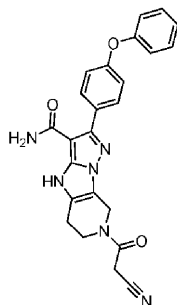
20

最終工程での幾分かの HOAc 残渣ゆえの副産物として 7-アセチル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77-11.73 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13-6.94 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.14 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 416.

化合物 56: 7-(2-シアノアセチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

30

【化 140】



40

【0286】

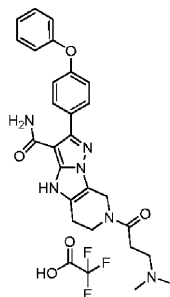
化合物 54 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよび 2-シアノ酢酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, at 80°C) δ 11.55 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-6.93 (m, 4H), 6.22 (br s, 2H), 4.68 (s

50

, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 3.86–3.79 (m, 2 H), 2.84–2.73 (m, 2 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 440.9$.

化合物 57: 7-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化141】



10

【0287】

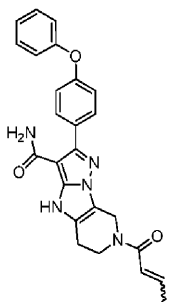
RTで5 mLのMeOH中の7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド(6 mg、0.014 mmol)の溶液にNaOMe(15 mg、0.28 mmol)、続いてジメチルアミン塩酸塩(12 mg、0.14 mmol)を添加し、次いで混合物を50℃で一晩攪拌した。RTに冷却した後、混合物を濃縮した。残渣をpre-HPLCによって精製し、H₂O中の0%から60%CH₃CNで溶出した。所望の生成物を含む分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、黄色固形物として2.5 mg(35%)の6-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84–11.82 (m, 1 H), 9.55 (s, 1 H), 7.69–7.66 (m, 2 H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.10–7.04 (m, 4 H), 4.75–4.72 (m, 2 H), 3.87–3.82 (m, 2 H), 3.02–3.00 (m, 2 H), 2.84–2.78 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 2.71–2.68 (m, 2 H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 472.9$.

20

30

化合物 58: 7-(ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化142】



40

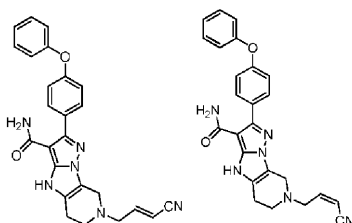
【0288】

化合物 54 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよびブト-2-エン酸から調製した

50

。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.78–11.71 (m, 1H), 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11–7.04 (m, 4H), 6.73–6.63 (m, 2H), 4.80–4.71 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.76–2.70 (m, 2H), 1.88–1.86 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] $^+$ 441.9.

化合物59および60: (E)-7-(3-シアノアリル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよび (Z)-7-(3-シアノアリル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド
【化143】



【0289】

RTで10mLのアセトン中の2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド(100mg、0.268mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (140mg、1.07mmol)を添加した。RTで2時間攪拌した後、2mLのアセトン中の4-ブロモブト-2-エンニトリル(40mg、0.268mmol)を添加し、RTで一晩攪拌した。次いで混合物をEA(50mL)と水(100mL)との間で分配した。水相を50mLのEAでさらに抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、pre-TLC(DCM/MeOH=15/1)によりさらに精製して、淡黄色固形物として7mg(6%)の(E)-7-(3-シアノアリル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.42–7.30 (m, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.76 (dt, $J=16.3, 4.6$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.41 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 2.95–2.75 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] $^+$ 439.9.

淡黄色固形物として4mg(3.4%)の(Z)-7-(3-シアノアリル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.41–7.33 (m, 2H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.70–6.59 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.53 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.99–2.80 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] $^+$ 439.9.

【実施例22】

化合物61から64の合成

化合物61: 2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ピラゾロ[1',5':1,2

10

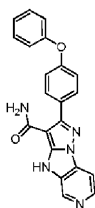
20

30

40

50

イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-3-カルボキサミド
【化144】

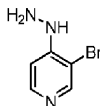


【0290】

工程1：3-ブロモ-4-ヒドラジニルピリジン

10

【化145】



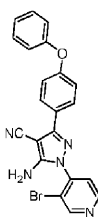
【0291】

ジオキサン（100 mL）中の3-ブロモ-4-クロロピリジン（5 g、0.026 mol）およびヒドラジン水和物（水中80%、80 mL）の混合物を100℃で一晩を攪拌した。RTに冷却した後、混合物を濃縮した。残渣を300 mLのEAと300 mLの飽和NH₄Cl水との間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製生成物を得て、これを30 mLの冷イソプロピルアルコール中で懸濁し、ろ過した。回収した固形物を大気中で乾燥させて、白色固形物として4.2 g（87%）の3-ブロモ-4-ヒドラジニルピリジンを得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.18（s, 1H）, 8.07（d, J=5.6 Hz, 1H）, 7.37（s, 1H）, 7.01（d, J=5.6 Hz, 1H）, 4.36（s, 2H）。

20

工程2：5-アミノ-1-（3-ブロモピリジン-4-イル）-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化146】



30

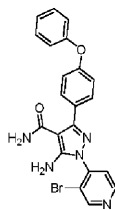
【0292】

エタノール（300 mL）中の2-（メトキシ（4-フェノキシフェニル）メチレン）マロノニトリル（7.3 g、0.026 mol）および3-ブロモ-4-ヒドラジニルピリジン（4.2 g、0.022 mol）の混合物をN₂下で一晩、還流状態で攪拌した。反応物をRTにゆっくりと冷却し、固形物が沈殿するまでRTで約4時間攪拌した。固形物をろ過し、回収し、ヘキサンで洗浄して、淡黄色固形物として3.38 g（35%）の5-アミノ-1-（3-ブロモピリジン-4-イル）-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得た。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 431.8, 433.8。

40

工程3：5-アミノ-1-（3-ブロモピリジン-4-イル）-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 4 7】



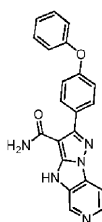
【0 2 9 3】

化合物 51 に対する工程 3 と同様の手順に従い、所望の化合物を 5-アミノ-1-(3-ブロモピリジン-4-イル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 449.8, 451.8$.

10

工程 4: 2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ピラゾロ [1', 5': 1, 2] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 4 8】



20

【0 2 9 4】

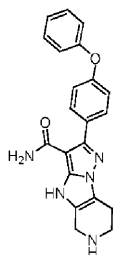
TLC により出発物質の殆どが消費されたことが示されるまで、100 mL の DMF 中の 5-アミノ-1-(3-ブロモピリジン-4-イル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (3.96 g, 8.8 mmol)、CuI (836 mg, 4.4 mmol)、 N^1, N^2 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (77 mg, 0.88 mmol)、 K_3PO_4 (5.59 g, 26.4 mmol) の混合物を 100 °C で N_2 下で 2 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物をろ過し、濃縮した。溶出液として DCM/MeOH (20/1 から 10/1) を用いて残渣を 30 g のシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけ、褐色の固形物として 3.2 g (99%) の 2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ピラゾロ [1', 5': 1, 2] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミドを得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 369.9$.

30

化合物 62: 2-(4-フェノキシフェニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [1', 5': 1, 2] イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-3-カルボキサミド

40

【化 1 4 9】

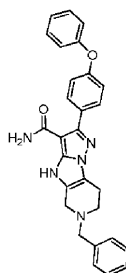


50

【0295】

工程1：6-ベンジル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化150】



10

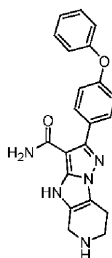
【0296】

150 mLのTHF中の2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド(2.46 g、0.0067 mol)の懸濁液に臭化ベンジル(1.14 g、0.0067 mol)を滴下して添加し、次いで混合物を65℃で一晩攪拌した。RTに冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を150 mLのMeOH中で懸濁し、NaBH₄(10 g、0.26 mol)を分割して添加した。混合物をRTで一晩攪拌した。反応物に200 mLの水、続いて200 mLのDCMを添加した。水相を100 mLのDCMでさらに抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物を得て、溶出液としてDCM/MeOH(200/1から80/1)を用いてこれを10 gのシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、褐色の泡状物質として0.786 g(26%)の6-ベンジル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。MS(ESI)m/e [M+1]⁺ 463.9.

20

工程2：2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド

【化151】



30

【0297】

60 mLのMeOH中の6-ベンジル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド(640 mg、0.00138 mol)および10% w/w Pd/C(700 mg)の混合物をRTでH₂の1気圧下で一晩攪拌した。TLCおよびLCMS分析により、出発物質が消費されたことが示された。反応物をろ過し、ろ液を濃縮して、397 mg(77%)の2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.65-7.55(m, 2H), 7.43-7.33(m, 2H), 7.18-7.12(m, 1H), 7.11-6.99(m, 4H), 4.18(s, 2H), 3.44(t, J=5.8 Hz, 2H), 3.01(t, J=5.8 Hz, 2H). MS(ESI)

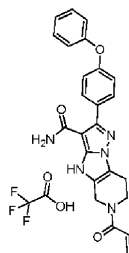
40

50

) m/e $[M+1]^+ 373.9$.

化合物 63: 6-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化152】



10

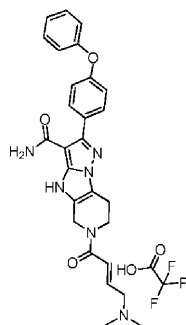
【0298】

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.79 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.06-6.98 (m, 1H), 7.22-6.26 (m, 1H), 5.84-5.82 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 427.9$.

20

化合物 64: (E)-6-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化153】



30

【0299】

化合物 54 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を 2-(4-フェノキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドおよび (E)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン酸塩酸塩から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82-11.74 (m, 1H), 10.06 (br s, 1H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.74-6.54 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.99-3.86 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 2H), 2.78 (s, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 484.9$.

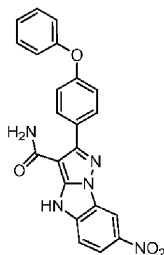
40

[実施例 23]

化合物 65-67 の合成

50

化合物 65 : 7-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド
【化 154】

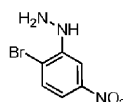


10

【0300】

工程 1 : (2-ブロモ-5-ニトロフェニル) ヒドラジン

【化 155】



【0301】

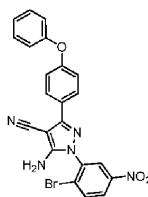
0℃で濃HCl (10mL) 中の2-ブロモ-5-ニトロアニリン (1g、4.6mmol) の懸濁液に水 (1.5mL) 中のNaNO₂ (382mg、5.5mmol) の溶液をゆっくりと添加した。次いで、TLCおよびLCMS分析により、2-ブロモ-5-ニトロアニリンの殆どが消費されることが示されるまで、混合物を0℃で3時間攪拌した。濃HCl (3mL) 中のSnCl₂ (1.90g、10mmol) をゆっくりと添加した。次いで混合物をRTで2時間攪拌し、その後0℃に再冷却した。次いでPHを飽和NaHCO₃水で7から8に調整した。混合物を酢酸エチル (3×50mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製生成物を得て、溶出液としてPE/EA (20/1から4/1) を用いてさらに10gのシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけて、橙色固形物として560mg (51%) の (2-ブロモ-5-ニトロフェニル) ヒドラジンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=2.8, 8.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.38 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 232, 234.

20

30

工程 2 : 5-アミノ-1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

【化 156】



40

【0302】

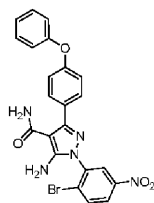
エタノール (30mL) 中の2-(メトキシ(4-フェノキシフェニル)メチレン)マロノニトリル (392mg、1.42mmol) の溶液に (2-ブロモ-5-ニトロフェニル) ヒドラジン (300mg、1.29mmol) を一度に添加し、次いで混合物を70℃でN₂下で一晩攪拌した。混合物を濃縮乾固し、溶出液としてPE/EA (10/1から2/1) を用いて5gのシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけ、黄色固形物として128mg (21%) の5-アミノ-1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)-3-

50

(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 476, 478$.

工程3: 5-アミノ-1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化157】



10

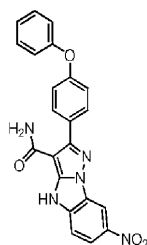
【0303】

TLCおよびLCMS分析により、出発物質の殆どが消費されたことが示されるまで、亜リン酸 (H_2O 中 85 wt. %, 10 mL) 中の 5-アミノ-1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (137 mg, 0.287 mmol) の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、水 (40 mL) と EA (40 mL) との間で分配した。有機層を水層から分離した。次いで水相を EA (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗製生成物 (149 mg) を得て、さらに精製せずに次の工程でこれを使用した。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 494, 496$.

20

工程4: 7-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド

【化158】



30

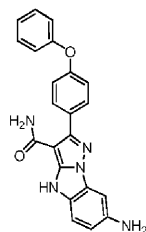
【0304】

TLC分析により出発物質の殆どが消費されたことが示されるまで、15 mL の DMF 中の 5-アミノ-1-(2-ブロモ-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (149 mg, 0.3 mmol, 粗製)、CuI (5.7 mg, 0.03 mmol)、 N^1, N^2 -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (3 mg, 0.03 mmol)、 K_3PO_4 (64 mg, 0.3 mmol) の混合物を 60 °C で N_2 下で 5 時間攪拌した。反応物を RT に冷却した。溶媒を減圧下で除去した。DCM/MeOH (200/1 から 20/1) を用いて残渣を 5 g のシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、褐色の固形物として 62 mg (52%) の 7-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 414$.

40

化合物 66: 7-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 5 9】

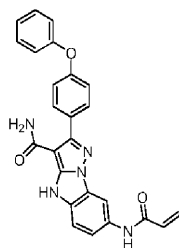


【0 3 0 5】

3 mL の H O A c 中の 7-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [10
 4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド (9 mg、0. 0 2 2
 mmol) の溶液に亜鉛粉末 (1 4 mg、0. 2 2 mmol) を添加した。次いで、T L C
 および L C M S 分析により、出発物質の殆どが消費されることが示されるまで、混合物
 を R T で 2 0 分間攪拌した。反応固形物をろ過して除去した。ろ液を濃縮し、1 0 mL の
 E A 中で懸濁し、ろ過した。ろ液を濃縮して、白色固形物として生成物 (4 mg、5 0 %
) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D ₃ O D - d ₄) δ 7. 6 0 (d, J =
 8. 6 H z, 2 H), 7. 3 2 (d, J = 8. 0 H z, 1 H), 7. 3 0 (d, J =
 8. 0 H z, 1 H), 7. 2 3 (d, J = 8. 4 H z, 1 H), 7. 1 6 (s, 1 H
), 7. 0 8 (t, J = 8. 0 H z, 1 H), 7. 0 5 - 6. 9 5 (m, 4 H), 6.
 7 9 (dd, J = 1. 6, 8. 4 H z, 1 H). M S (E S I) m / e [M + 1] ⁺ 3 20
 8 4.

化合物 6 7 : 7-アクリルアミド-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [4
 4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 6 0】



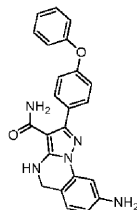
【0 3 0 6】

0 °C で 1 0 mL の D C M 中の 7-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベ
 ンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド (4 5 mg、0
 . 1 1 mmol) の溶液に T E A (3 6 mg、0. 3 5 mmol) を添加した。2 mL の
 D C M 中のアクリロイルクロリド (1 1 mg、0. 1 2 mmol) を 2 0 分間にわたり滴
 下して添加した。T L C および L C M S 分析により、出発物質の殆どが消費されることが
 示されるまで混合物を攪拌した。次いで混合物を水 (5 0 mL) と D C M (2 0 mL) と
 の間で分配し、さらなる 2 0 mL の D C M で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、
 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮し、p r e - T L C (D C M / M e O H = 2 0 / 1) に 40
 よって精製して、灰色の固形物として 4 mg (7. 8 %) の 7-アクリルアミド-2-(
 4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-b] ピラゾール
 -3-カルボキサミドを得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D ₃ O D - d ₄) δ
 8. 2 5 (s, 1 H), 7. 6 1 (d, J = 8. 4 H z, 2 H), 7. 4 4 (d, J =
 8. 8 H z, 1 H), 7. 3 9 (d, J = 8. 8 H z, 1 H), 7. 3 2 (d, J =
 7. 6 H z, 1 H), 7. 3 0 (d, J = 7. 6 H z, 1 H), 7. 0 8 (t, J =
 7. 6 H z, 1 H), 7. 0 5 - 6. 9 0 (m, 4 H), 6. 4 2 - 6. 2 5 (m, 2
 H), 5. 6 9 (dd, J = 9. 6, 1. 9 H z, 1 H). M S (E S I) m / e [M
 + 1] ⁺ 4 3 8.

【実施例 2 4】

化合物 68-69 の合成

化合物 68 : 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-3-カルボキサミド
【化 161】

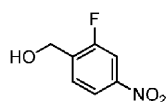


10

【0307】

工程 1 : (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) メタノール

【化 162】



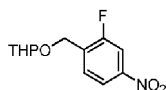
【0308】

CH₃OH (10 mL) 中の 2-フルオロ-4-ニトロベンゼンアルデヒド (1.0 g、5.92 mmol) の溶液に NaBH₄ (814 mg、22 mmol) を添加した。RT で 15 分間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣を 100 mL の EA と 100 mL の塩水との間で分配した。合わせた有機層を塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、赤色固形物として 1.0 g の (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) メタノール (99%) を得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 172.0.

20

工程 2 : 2-(2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシ)-テトラヒドロ-2H-ピラン

【化 163】



30

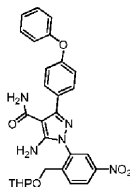
【0309】

10 mL の DCM 中の (2-フルオロ-4-ニトロフェニル) メタノール (755 mg、4.42 mmol) の溶液に TsOH (100 mg、0.13 mmol) および DHP (408 mg、4.86 mmol) を添加した。RT で 16 時間攪拌後、混合物を濃縮した。残渣を 100 mL の EA と 100 mL の塩水との間で分配した。合わせた有機層を塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し (PE/EA で溶出)、無色油状物質として 900 mg (80%) の 2-(2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシ)-テトラヒドロ-2H-ピランを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (dd, J = 3.0, 6.2 Hz, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H) and 1.58-1.45 (m, 4H).

40

工程 3 : 5-アミノ-1-(5-ニトロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)フェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 6 4】



【0 3 1 0】

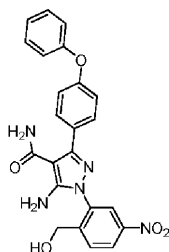
DMF (3 mL) および CH_3CN (5 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (27.6 mg、0.1 mmol) の溶液に 2-(2-フルオロ-4-ニトロベンジルオキシ)-テトラヒドロ-2H-ピラン (25.5 mg、0.1 mmol) および K_2CO_3 (27.6 mg、0.2 mmol) を添加した。80℃で N_2 下で16時間攪拌した後、混合物を濃縮し、PE/EAを用いて再結晶化して、黄色固形物として40 mg (80%) の5-アミノ-1-(5-ニトロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)フェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+ 512.2$.

10

工程4：5-アミノ-1-(2-(ヒドロキシメチル)-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 6 5】

20



【0 3 1 1】

10 mL の CH_3CN 中の 5-アミノ-1-(5-ニトロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)フェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (690 mg、1.3 mmol) の溶液に塩酸 (3 mL) を添加した。RTで15分間攪拌した後、混合物を濃縮して、黄色固形物として550 mg (95%) の5-アミノ-1-(2-(ヒドロキシメチル)-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

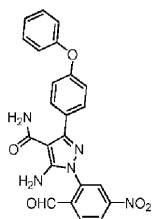
30

【0 3 1 2】

工程5：5-アミノ-1-(2-ホルミル-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化 1 6 6】

40



【0 3 1 3】

20 mL の DCM 中の 5-アミノ-1-(2-(ヒドロキシメチル)-5-ニトロフェニル)-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (550 mg、1.24 mmol) の溶液に MnO_2 (500 mg、5.75 mmol) を添

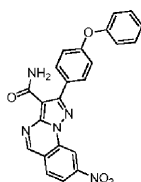
50

加した。RTで16時間攪拌した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮して、黄色固形物として400mg（73%）の5-アミノ-1-（2-ホルミル-5-ニトロフェニル）-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを得た。

【0314】

工程6：8-ニトロ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミド

【化167】



10

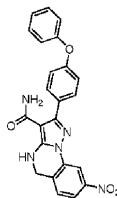
【0315】

5mLのCH₃OHおよび5mLのDCM中の5-アミノ-1-（2-ホルミル-5-ニトロフェニル）-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド（400mg、0.9mmol）の溶液にHOAc（1滴）を添加した。RTで16時間攪拌した後、混合物を濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、PE/EAで溶出して、黄色固形物として240mg（63%）の8-ニトロ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミドを得た。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 425.8.

20

工程7：8-ニトロ-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミド

【化168】



【0316】

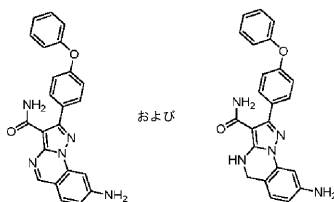
10mLのEtOHおよび10mLのDCM中の8-ニトロ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミド（240mg、0.57mmol）の溶液にRTでNaBH₄（86mg、2.26mmol）を添加した。RTで20分間攪拌した後、10mLの水を添加した。混合物を濃縮した。5mLの水を添加し、ろ過した。tert-ブチルメチルエーテル（30mL）でケーキを洗浄し、乾燥させて、黄色固形物として200mg（83%）の8-ニトロ-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミドを得た。MS（ESI）m/e [M+1]⁺ 427.9.

30

工程8：8-アミノ-2-（4-フェノキシフェニル）-4, 5-ジヒドロピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミドおよび8-アミノ-2-（4-フェノキシフェニル）ピラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-3-カルボキサミド

40

【化169】



【0317】

30mLのCH₃OHおよび30mLのDCM中の8-ニトロ-2-（4-フェノキシ

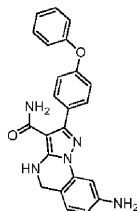
50

フェニル) - 4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド (200 mg、0.47 mmol) の溶液に 10% w/w Pd/C (100 mg) を添加した。RT で 1 時間攪拌した後、混合物をろ過した。ろ液を濃縮して、黄色固形物として 130 mg (70%) の粗製 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミドおよび 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 398.0, 395.9.

工程 9: 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド

【化 170】

10

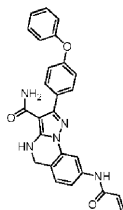


【0318】

10 mL の DCM および 10 mL の CH₃OH 中の 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド および 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド (130 mg、0.33 mmol) の混合物の溶液に NaBH₄ (277 mg、3.3 mmol) を添加した。RT で 15 分間攪拌した後、50 mL の水を添加した。混合物を濃縮し、ろ過した。ケーキを水 (50 mL × 2) で洗浄して、黄色固形物として 60 mg (46%) の 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.16 (s, 2H) and 4.37 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 397.9.

化合物 69: 8-アクリルアミド-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド

【化 171】



【0319】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 68 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.39-7.63 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.44 (dd, J=10.4, 17.0 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=1.6, 17.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H) and 4.51 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+

40

50

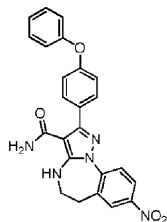
1] + 451. 9.

[実施例 25]

化合物 70-72 の合成

化合物 70: 8-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 172】

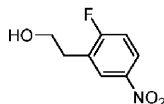


10

【0320】

工程 1: 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)エタノール

【化 173】



20

【0321】

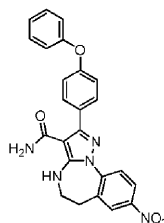
THF (50 mL) 中の 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (2.0 g、10 mmol) の溶液にボランジメチルスルフィド複合体溶液 (4.0 g、25 mmol) を添加した。反応物を 60 °C に温め、約 12 時間攪拌した。RT に冷却した後、CH₃OH (20 mL) をゆっくりと反応物に添加し、減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (200-300 メッシュ、PE/EA = 2/1) により精製して、無色油状物質として生成物 (1.6 g、86.1%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (t, J = 3.2, 6.4 Hz, 1 H), 8.19-8.14 (m, 1 H), 8.45 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.80 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.66 (dt, J = 5.6, 6.4 Hz, 1 H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 186.

30

工程 2: 8-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 174】



40

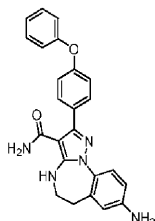
【0322】

DMF (5.0 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (30 mg、0.10 mmol) の溶液に K₂CO₃ (28 mg、0.20 mmol)、続いて 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)エタノール (37 mg、0.20 mmol) を添加した。混合物を 80 °C に温め、約 16 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (15 mL) と水 (15 mL) との間で分配し、水性のものを酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮

50

し、Pre-TLC (DCM/CH₃OH=20/1) によって精製して、約 5.0 mg (11.1%) の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (t, J=4.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=2.8, 9.2 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.64–7.60 (m, 2 H), 7.45–7.41 (m, 2 H), 7.22–7.17 (m, 1 H), 7.14–7.09 (m, 4 H), 3.72–3.65 (m, 2 H), 3.29–3.24 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 442.

化合物 71: 8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド
【化 175】

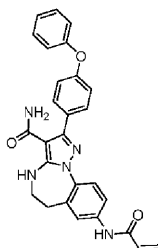


【0323】

エタノール (20 mL) 中の 8-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド (80 mg, 0.18 mmol) の溶液に 10% w/w Pd/C (20 mg) を添加し、反応物を RT で H₂ 下で約 3 時間攪拌した。ろ過し、CH₃OH (20 mL) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を Pre-TLC (DCM/CH₃OH=20/1) によって精製して、白色固形物として生成物 (20 mg, 26.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73–7.69 (m, 1 H), 7.59–7.55 (m, 2 H), 7.45–7.40 (m, 3 H), 7.21–7.16 (m, 1 H), 7.13–7.07 (m, 4 H), 6.59–6.54 (m, 1 H), 6.50–6.47 (m, 1 H), 5.70–5.40 (br s, 2 H), 3.64–3.59 (m, 2 H), 2.99–2.94 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 412.

化合物 72: 8-アクリルアミド-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 176】



【0324】

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、所望の化合物を化合物 71 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1 H), 7.95 (t, J=4.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.65–7.58 (m, 4 H), 7.46–7.41 (m, 2 H), 7.21–7.17 (m, 1 H), 7.13–7.08 (m, 4 H), 6.44 (dd, J=10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J=2.0, 16.8 Hz, 1 H), 5.77 (dd, J=2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.68–3.

10

20

30

40

50

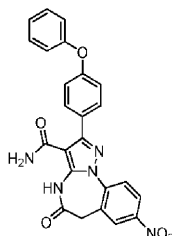
6.5 (m, 2H), 3.05–3.03 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 466$.

[実施例 26]

化合物 73–75 の合成

化合物 73: 8-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 177】

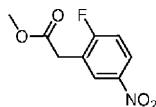


10

【0325】

工程 1: メチル 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセタート

【化 178】



20

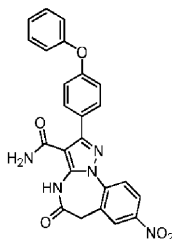
【0326】

CH₃OH (20 mL) 中の 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (1.0 g、5.0 mmol) の溶液に濃 H₂SO₄ (0.50 mL) を添加し、反応物を 80℃ に温め、約 3 時間攪拌した。RT に冷却した後、反応物を水 (20 mL) に注ぎ、濃縮して、CH₃OH を除去した。水性物を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出し、合わせた有機相を塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、無色油状物質として生成物約 1.0 g (93.4%) を得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 214.0$.

30

工程 2: 8-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化 179】



40

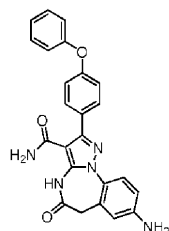
【0327】

DMF (5 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (30 mg、0.10 mmol) の溶液に K₂CO₃ (28 mg、0.20 mmol) および メチル 2-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセタート (21 mg、0.10 mmol) を添加した。混合物を 80℃ に温め、約 16 時間攪拌した。RT に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を DCM (10 mL) と水 (10 mL) とで分配し、水性物を DCM (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、pre-TLC (DCM/CH₃OH = 20/1) によって精製

50

して、生成物約10mg(21.9%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66(br s, 1H), 8.51(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.37(dd, $J=2.6, 9.2$ Hz, 1H), 8.07(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.85(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.65–7.53(br s, 2H), 7.45–7.40(m, 2H), 7.22–7.16(m, 1H), 7.12–7.05(m, 4H), 3.92(s, 2H). MS(ESI) m/e $[M+1]^+ 456.1$.

化合物74: 8-アミノ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド
【化180】

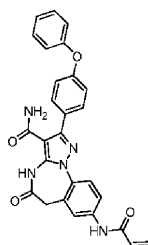


【0328】

化合物71に対するものと同様の手順に従い、化合物74を8-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミドから調製した。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.72–7.67(m, 2H), 7.52(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.42–7.37(m, 2H), 7.19–7.14(m, 1H), 7.11–7.05(m, 4H), 6.80(dd, $J=2.6, 8.8$ Hz, 1H), 6.69(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.59(s, 2H). MS(ESI) m/e $[M+1]^+ 426.1$.

化合物75: 8-アクリルアミド-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミド

【化181】



【0329】

化合物8に対するものと同様の手順に従い、化合物75を8-アミノ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.85–7.79(m, 3H), 7.75–7.71(m, 2H), 7.43–7.37(m, 2H), 7.20–7.14(m, 1H), 7.12–7.06(m, 4H), 6.50–6.35(m, 2H), 5.81(dd, $J=2.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.75(s, 2H). MS(ESI) m/e $[M+1]^+ 480.1$.

[実施例27]

化合物76–79の合成

化合物76: 7-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジ

10

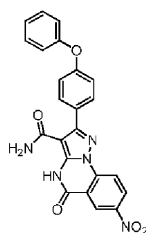
20

30

40

50

ヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド
【化182】

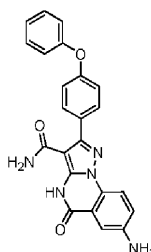


【0330】

DMF (10 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (220 mg、0.75 mmol)、メチル 2-クロロ-5-ニトロベンゾアート (160 mg、0.75 mmol) および K_2CO_3 (155 mg、1.13 mmol) の混合物を 80 °C に 16 時間、 N_2 下で加熱した。反応物を水 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して濃縮残渣を得て、これをシリカゲルカラムによって精製し、PE 中 10% から 50% EA で溶出して、黄色固形物として 85 mg (27.3%) の 7-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミドを得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 442.1.

化合物 77: 7-アミノ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド

【化183】

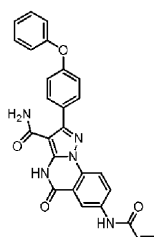


【0331】

化合物 71 に対するものと同様の手順に従い、化合物 77 を 7-ニトロ-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.02-7.17 (m, 6H), 5.62 (s, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 412.1.

化合物 78: 7-アクリルアミド-5-オキソ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-3-カルボキサミド

【化184】



【0332】

化合物 8 に対するものと同様の手順に従い、化合物 78 を 7-アミノ-5-オキソ-2-

10

20

30

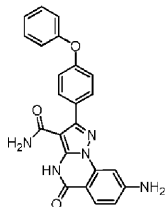
40

50

ー（４－フェノキシフェニル）－４，５－ジヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕キナゾリン－３－カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 11.37（s，1H），10.77（s，1H），8.65（s，1H），8.24（d，*J*＝8 Hz，1H），8.15（d，*J*＝8 Hz，1H），7.85（d，*J*＝7.6 Hz，2H），7.48－7.52（m，2H），7.2－7.15（m，5H），6.57（dd，*J*＝9.2，18.0 Hz，1H），6.37（d，*J*＝18.0 Hz，1H），5.87（d，*J*＝9.2 Hz，1H）。MS（ESI，*m/z*）[*M*＋1]⁺ 466.1。

化合物 79：８－アミノ－５－オキソ－２－（４－フェノキシフェニル）－４，５－ジヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕キナゾリン－３－カルボキサミド
【化 185】

10



【0333】

化合物 76 および 77 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物をメチル 2-クロロ-4-ニトロベンゾアートおよび 5-アミノ-3-（４－フェノキシフェニル）－１H-ピラゾール－４－カルボキサミドから調製した。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 10.61（s，1H），7.77（d，*J*＝8.4 Hz，1H），7.71（d，*J*＝8.0 Hz，2H），7.44－7.36（m，2H），7.19－7.02（m，6H），6.64（d，*J*＝8.4 Hz，1H），6.55（br s，2H）。MS（ESI，*m/z*）[*M*＋1]⁺ 412.1。

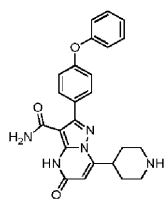
20

【実施例 28】

化合物 80－81 の合成

化合物 80：５－オキソ－２－（４－フェノキシフェニル）－７－（ピペリジン－４－イル）－４，５－ジヒドロピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリミジン－３－カルボキサミド
【化 186】

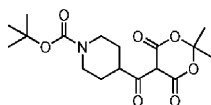
30



【0334】

工程 1：tert-ブチル 4-（2，2-ジメチル－４，６-ジオキソ－１，３-ジオキササン－５-カルボニル）ピペリジン－１-カルボキシレート
【化 187】

40



【0335】

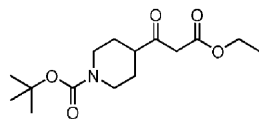
DCM（５０ mL）中の 1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン－４-カルボン酸（1.15 g，5 mmol）および DMAP（61 mg，0.5 mmol）の攪拌混合物に DCC（1.14 g，5.5 mmol）および 2，2-ジメチル－１，３-ジオキササン－４，６-ジオン（0.8 g，5.5 mmol）を添加した。得られた混合物を rt で 16 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を真空濃縮して、黄色油状物質として tert-ブ

50

チル 4- (2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラート 2 g (粗製) を得て、さらに精製せずに次の工程でこれを使用した。MS (ESI) m/e $[M+23]^+ 378.1$.

工程 2: tert-ブチル 4- (3-エトキシ-3-オキソプロパノイル) ピペリジン-1-カルボキシラート

【化 188】



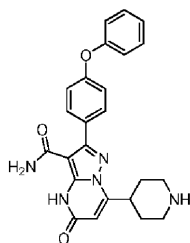
10

【0336】

エタノール (50 mL) 中の tert-ブチル 4- (2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-カルボニル) ピペリジン-1-カルボキシラート (2 g、5.63 mmol) の溶液を 20 時間還流させ、次いで溶媒を真空下で除去し、シリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製し、DCM で溶出して、帯赤色油状物質として 0.5 g (30%) の tert-ブチル 4- (3-エトキシ-3-オキソプロパノイル) ピペリジン-1-カルボキシラートを得た。MS (ESI) m/e $[M+23]^+ 322.2$.

工程 3: 5-オキソ-2- (4-フェノキシフェニル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 189】



20

【0337】

HOAc (20 mL) 中の 5-アミノ-3- (4-フェノキシフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (412 mg、1.4 mmol) および tert-ブチル 4- (3-エトキシ-3-オキソプロパノイル) ピペリジン-1-カルボキシラート (420 mg、1.4 mmol) の混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を NaHCO₃ 水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を Pre-HPLC によって精製し、H₂O 中の 0.1% TFA 中 25% から 90% CH₃CN で溶出した。所望の生成物を含有する分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、白色固形物として 5-オキソ-2- (4-フェノキシフェニル) -7- (ピペリジン-4-イル) -4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (0.3 g、50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.71 (br s, 1H), 8.68–8.65 (m, 1H), 8.42–8.39 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 3.50–3.35 (m, 2H), 3.17–3.06 (m, 1H), 3.01–2.87 (m, 2H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.83–1.72 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 430.1$.

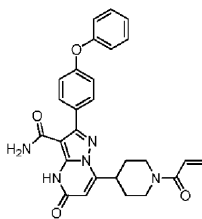
30

40

化合物 81: 5-オキソ-2- (4-フェノキシフェニル) -7- (1-プロピオニルピペリジン-4-イル) -4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

50

【化 1 9 0】



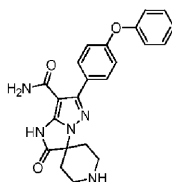
【0 3 3 8】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 80 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47–7.41 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.12–7.09 (m, 4H), 6.85 (dd, J=10.6, 16.6 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=2.4, 16.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (dd, J=2.4, 10.6 Hz, 1H), 4.63–4.58 (m, 1H), 4.24–4.20 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 2H), 2.69–2.63 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 2H), 1.61–1.58 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 483.9.

[実施例 29]

化合物 82–83 の合成

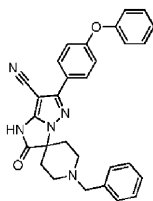
化合物 82: 2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド
【化 1 9 1】



【0 3 3 9】

工程 1: 1'-ベンジル-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボニトリル

【化 1 9 2】



【0 3 4 0】

MeOH (20 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4-ヒドラジニルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩 (350 mg, 1.0 mmol)、2-(メトキシ(4-フェノキシフェニル)メチレン)マロノニトリル (276 mg, 1.0 mmol) および K₂CO₃ (414 mg, 3.0 mmol) の混合物を 16 時間加熱還流した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (280 mg, 58.9%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 475.9.

工程 2: 1'-ベンジル-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カル

10

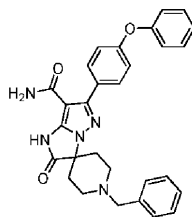
20

30

40

50

ボキサミド
【化193】



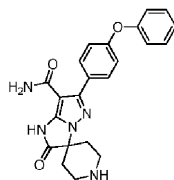
【0341】

10

H_3PO_4 (15 mL) 中の 1'-ベンジル-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボニトリル (200 mg、0.42 mmol) の溶液を 120℃ に 2 時間加熱した。溶液を水 (10 mL) に注ぎ、EA (10 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、灰白色固形物として粗製生成物 (120 mg、58.0%) を得た。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+ 493.9$.

工程 3: 2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド

【化194】



20

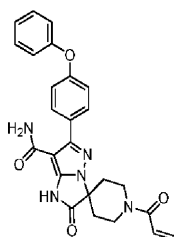
【0342】

MeOH (10 mL) 中の 1'-ベンジル-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド (120 mg、0.24 mmol) の溶液に 10% w/w Pd(OH)₂/C (5 mg) を添加し、 H_2 下で 16 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (280 mg、58.9%) を得た。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+1]^+ 403.9$.

30

化合物 83: 1'-アクリロイル-2-オキソ-6-(4-フェノキシフェニル)-1,2-ジヒドロスピロ[イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3,4'-ピペリジン]-7-カルボキサミド

【化195】



40

【0343】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 82 およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.88 (dd, J=16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.16 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5

50

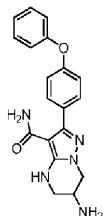
. 72 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.32–4.14 (m, 1H), 4.12–3.99 (m, 1H), 3.97–3.81 (m, 1H), 3.76–3.60 (m, 1H), 1.86–1.91 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[M+1]^+ 457.9$.

[実施例 30]

化合物 84–85 の合成

化合物 84: 6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 196】

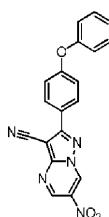


10

【0344】

S 工程 1: 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 197】



20

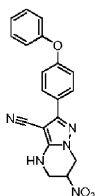
【0345】

HOAc (2 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (83 mg, 0.3 mmol) の溶液にナトリウム 2-ニトロ-1,3-ジオキソプロパン-2-イデ (47 mg, 0.3 mmol) を添加した。RT で 1 時間攪拌した後、水 (2 mL) を添加した。混合物を EA (25 mL) と塩水 (25 mL) との間で分配した。合わせた有機層を塩水 (25 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として 90 mg の 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (84%) を得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 358.2$.

30

工程 2: 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【化 198】



40

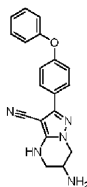
【0346】

2 mL のエタノールおよび 2 mL の DCM 中の 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (90 mg, 0.25 mmol) の溶液に RT で $NaBH_4$ (19 mg, 0.5 mmol) を添加した。RT で 30 分間攪拌した後、5 mL の水を添加した。混合物を濃縮した。残渣を 50 mL の DCM と 50 mL の塩水との間で分配した。合わせた有機層を塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として 50 mg の 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (50%) を得た。

50

4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (55%) を得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 362. 1.

工程3: 6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル
【化199】



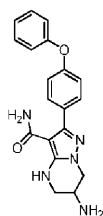
10

【0347】

30 mL のメタノールおよび 10 mL の DCM 中の 6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (600 mg、1.67 mmol) の溶液に 10% w/w Pd/C (100 mg) を添加した。混合物を H₂ 下で RT で 2 時間攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、PE/EA で溶出して、白色固形物として 200 mg (36%) の 6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 332. 1.

20

工程4: 6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化200】



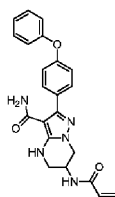
30

【0348】

化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53-7.48 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.58 (br s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H) and 3.06-2.98 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 350. 2.

化合物 85: 6-アクリルアミド-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化201】

40



【0349】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物 84 およびアクリ

50

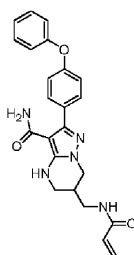
ロイルクロリドから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=7.2$, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.34 (dd, $J=10.0$, 17.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, $J=2.0$, 17.2 Hz, 1H), 5.63 (dd, $J=2.0$, 10.0 Hz, 1H), 4.32–4.40 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=4.8$, 12.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=4.8$, 12.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H) and 3.26 (dd, $J=5.2$ Hz, $J=12.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 404.1$.

10

【実施例 31】

化合物 86 の合成

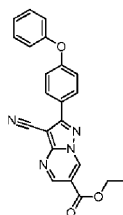
化合物 86 : 6-(アクリルアミドメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 202】



20

【0350】

工程 1 : エチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシラート
【化 203】



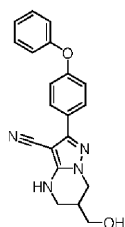
30

【0351】

EtOH (10 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (276 mg, 1.0 mmol) の溶液にエチル 2-ホルミル-3-オキソプロパノアート (144 mg, 1.0 mmol) および HOAc (5 滴) を添加した。RT で 16 時間攪拌した後、混合物をろ過した。ケーキを H_2O (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、乾燥させて、黄色固形物として 250 mg (65%) のエチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシラートを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 384.9$.

40

工程 2 : 6-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル
【化 204】



50

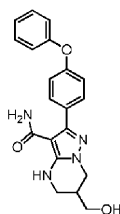
【0352】

DCM (5 mL) および CH_3OH (5 mL) 中のエチル 3-シアノ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボキシレート (250 mg、0.65 mmol) の溶液に NaBH_4 (250 mg、6.5 mmol) を添加した。RT で 16 時間攪拌した後、混合物を DCM/ CH_3OH (100 mL/5 mL) と塩水 (100 mL) との間で分配した。有機層を水層から分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、250 mg (100%) の 6-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 346.9$.

工程 3: 6-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

10

【化205】



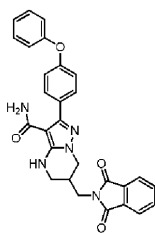
【0353】

化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 364.9$.

20

工程 4: 6-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化206】



30

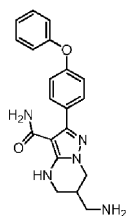
【0354】

THF (20 mL) 中のイソインドリン-1, 3-ジオン (74 mg、0.5 mmol) の溶液に PPh_3 (393 mg、1.5 mmol) および 6-(ヒドロキシメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (180 mg、0.5 mmol) を添加した。DIAD (253 mg、1.25 mmol) を 0°C で滴下して添加し、10 分間攪拌した。混合物を rt まで温め、16 時間攪拌した。濃縮し、5 g のシリカゲル上のクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/ CH_3OH で溶出して、黄色固形物として 200 mg (62%) の 6-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 493.9$.

40

工程 5: 6-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 207】



【0355】

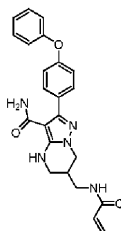
CH₃OH (5 mL) 中の 6-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (200 mg、0.40 mmol) の溶液にヒドラジン水和物 (1 mL、80%水溶液) を添加した。混合物を 70℃ で N₂ 下で 4 時間攪拌し、濃縮し、5 g のシリカゲル上でクロマトグラフィーカラムにより精製し、DCM/CH₃OH で溶出して、無色油状物質として 63 mg (43%) の 6-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363.9.

10

工程 6: 6-(アクリルアミドメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

20

【化 208】



【0356】

化合物 8 に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(アミノメチル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドおよびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.25 (dd, J=17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J=17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J=10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=12.4, 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 417.9.

30

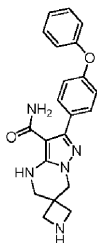
40

[実施例 32]

化合物 87-88 の合成

化合物 87: 2'-(4-フェノキシフェニル)-5',7'-ジヒドロ-4'H-スピロ[アゼチジン-3,6'-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミド

【化 2 0 9】

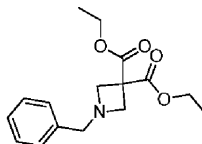


【0 3 5 7】

工程 1：ジエチル 1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジカルボキシラート

10

【化 2 1 0】



【0 3 5 8】

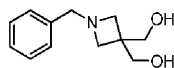
CH₃CN (50 mL) 中のジエチル 2, 2-ビス (ヒドロキシメチル) マロナート (4.4 g、20 mmol) の溶液に -20℃ で Tf₂O (7.1 mL、11.85 g、42 mmol) を添加し、続いて DIEA (6.45 g、50 mmol) を 2 回添加した。0.5 時間後、ベンジルアミン (3.21 g、35 mmol) を -20℃ で添加した。混合物を 70℃ で 2 時間攪拌した。100 mL の EA および 100 mL の塩水を添加した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させた。シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、PE/EA で溶出して、黄色油状物質として 4.8 g (82%) のジエチル 1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジカルボキシラートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.34 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.39 (s, 3H) and 1.17 (t, J=7.2 Hz, 6H).

20

工程 2：(1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ジメタノール

30

【化 2 1 1】



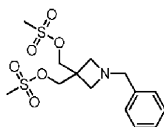
【0 3 5 9】

CH₃OH (10 mL) 中のジエチル 1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジカルボキシラート (4.8 g、16.5 mmol) の溶液に NaBH₄ (1.25 g、33 mmol) を添加した。混合物を RT で 1 時間攪拌した。100 mL の塩水および 200 mL の DCM を添加した。有機層を水層から分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、黄色油状物質として 2.328 g (68%) の (1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ジメタノールを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21-7.31 (m, 5 H), 4.15-4.05 (m, 2 H), 3.48 (d, J=4.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J=4.8 Hz, 4 H) and 2.89 (s, 2 H).

40

工程 3：(1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ビス (メチレン) ジメタンスルホナート

【化 2 1 2】



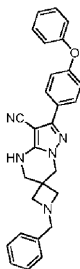
【0 3 6 0】

DCM (10 mL) 中の (1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ジメタノール (50 mg、0.24 mmol) の溶液に TEA (222 mg、2.2 mmol) および MSCl (249 mg、2.2 mmol) を添加した。RT で 4 時間攪拌した後、混合物を濃縮した。残渣を塩水 (100 mL) と EA (100 mL) との間で分配した。有機層を塩水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、黄色油状物質として 300 mg (83%) の粗製 (1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ビス(メチレン) ジメタンスルホナートを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 363.9

10

工程 4: 1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン]-3'-カルボニトリル

【化 2 1 3】



20

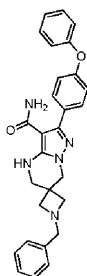
【0 3 6 1】

DMF (10 mL) 中の (1-ベンジルアゼチジン-3, 3-ジイル) ビス(メチレン) ジメタンスルホナート (300 mg、0.83 mmol) の溶液に 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (230 mg、0.83 mmol) および K₂CO₃ (230 mg、1.66 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で N₂ 下で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を H₂O (100 mL × 2) で洗浄し、乾燥させ、pre-TLC (DCM/CH₃OH = 10/1) によって精製して、黄色の液体として 30 mg (10%) の所望の生成物を得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 447.9.

30

工程 5: 1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン]-3'-カルボキサミド

【化 2 1 4】



40

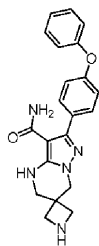
【0 3 6 2】

化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3

50

, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] - 3'-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 465.9.

工程6: 2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] - 3'-カルボキサミド
【化215】



10

【0363】

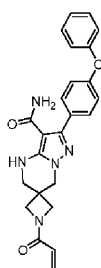
10 mLのDCMおよび10 mLのCH₃OH中の1-ベンジル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] - 3'-カルボキサミド (200 mg、0.43 mmol) の溶液に10% w/w Pd/C (100 mg) を添加した。RTでH₂下で16時間攪拌した後、混合物をろ過し、濃縮した。残渣をpre-HPLCによって精製し、H₂O中の0.1% TFA中25%から90% CH₃CNで溶出した。所望の生成物を含有する分画を合わせ、一晩凍結乾燥して、白色固形物として30 mg (19%) の所望の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.81 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H) and 3.47 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 375.9.

20

化合物88: 1-アクリロイル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5', 7'-ジヒドロ-4'H-スピロ [アゼチジン-3, 6'-ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン] - 3'-カルボキサミド

30

【化216】



【0364】

化合物8に対するものと同様の手順を用いて、所望の生成物を化合物87およびアクリロイルクロリドから調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.49 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.35 (dd, J=16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 4H), 3.92-3.98 (m, 2H) and 3.54 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 429.9.

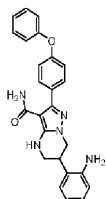
40

[実施例33]

50

化合物 89-90 の合成

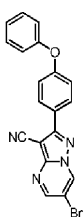
化合物 89 : 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 217】



10

【0365】

工程 1 : 6-ブロモ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化 218】



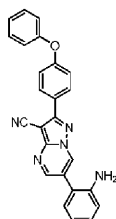
20

【0366】

EtOH (5 mL) 中の 5-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (28 mg、0.1 mmol)、2-ブロモマロンアルデヒド (15 mg、0.1 mmol) の混合物を RT で 2 時間攪拌した。次いで、混合物をろ過して、黄色固形物として粗製生成物 (20 mg、62.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 391.9.

30

工程 2 : 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化 219】



40

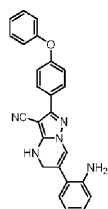
【0367】

1,4-ジオキサン (30 mL) および水 (1.0 mL) 中の 6-ブロモ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル (500 mg、1.28 mmol)、2-アミノフェニルボロン酸 (175 mg、1.28 mmol)、Cs₂CO₃ (623 mg、1.92 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (74 mg、0.06 mmol) の混合物を 80 °C に N₂ 下で 16 時間加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、溶出液として PE 中 50% EA を用いてシリカゲル上でクロマトグラフィークラムによって精製して、黄色固形物として粗製生成物 (320 mg、59.1%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 403.9.

工程 3 : 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジ

50

ヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル
【化220】



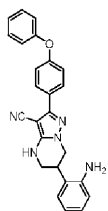
【0368】

MeOH (20 mL) 中の 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (320 mg、0.79 mmol) の溶液に NaBH₄ (86 mg、2.28 mmol) を添加した。溶液を rt で 30 分間攪拌し、次いで水 (50 mL) に注ぎ、EA (50 mL × 3) で抽出した。有機の合わせた層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、黄色固形物として粗製生成物 (240 mg、75%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 406.0.

10

工程4：6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

【化221】



20

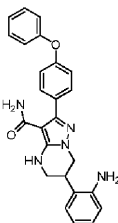
【0369】

化合物 68 に対する工程 8 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 407.9.

工程5：6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

30

【化222】



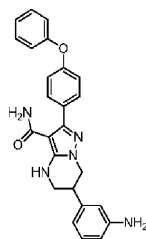
【0370】

化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(2-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 4H), 7.06-7.99 (m, 2H), 6.84 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.24 (dd, J=4.0, 12.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J=12.0, 12.0 Hz, 1H), 3.56-3.41 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 425.9.

40

50

化合物 90 : 6-(3-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 2 2 3】



10

【0371】

化合物 89 (工程 2 から 5) に対する同様の手順に従い、当業者により認識される適切な条件下で、所望の生成物を 6-ブロモ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルおよび 3-アミノフェニルボロン酸から調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.07 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.62-6.54 (m, 3H), 5.23 (br s, 2H), 4.24 (dd, J=12.0, 4.8 Hz, 1H), 4.09 (t, J=12.0 Hz, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 425.9.

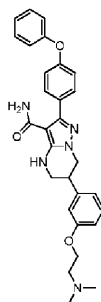
20

[実施例 34]

化合物 91 の合成

化合物 91 : 6-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

【化 2 2 4】



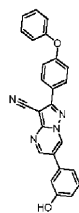
30

【0372】

工程 1 : 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル

40

【化 2 2 5】



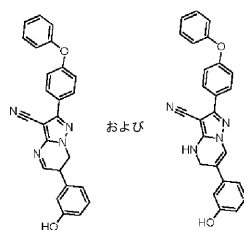
【0373】

ジオキサン (10 mL) および H₂O (10 mL) 中の 6-ブロモ-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリル (782 mg、

50

2.0 mmol) の溶液に 3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (276 mg、2.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (240 mg、0.2 mmol) および Na₂CO₃ (424 mg、4.0 mmol) を添加した。65℃で N₂ 下で 16 時間攪拌した後、混合物を濃縮し、100 mL の DCM、10 mL の CH₃OH、100 mL の H₂O を添加した。有機層を水層から分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/CH₃OH で溶出して、黄色固形物として 500 mg (62%) の 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルを得た。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 404.9.

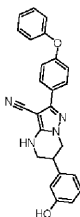
工程 2: 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-6,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルおよび 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化 2 2 6】



【0374】

化合物 89 に対する工程 3 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 406.9.

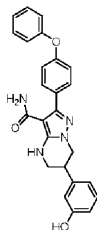
工程 3: 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル
【化 2 2 7】



【0375】

化合物 89 に対する工程 4 と同様の手順を用いて、所望の生成物を最終工程の中間体から調製した。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 408.9.

工程 4: 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
【化 2 2 8】



【0376】

化合物 2 に対する工程 2 と同様の手順を用いて、所望の生成物を 6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ

10

20

30

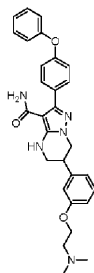
40

50

[1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/e [$M+1$] $^{+}$ 426.9.

工程5: 6-(3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化229】



10

【0377】

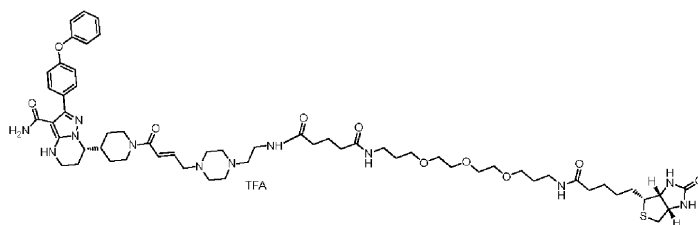
化合物9に対する工程7と同様の手順を用いて、所望の生成物を6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドおよび2-クロロ-N, N-ジメチルエタンアミン塩酸塩から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.81 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H) and 2.43 (s, 6H). MS (ESI) m/e [$M+1$] $^{+}$ 497.9.

20

化合物178: N1-(2-(4-((E)-4-(4-((S)-3-カルバモイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブト-2-エン-1-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-N5-(15-オキソ-19-((3aR, 4R, 6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル)-4, 7, 10-トリオキサ-14-アザノンアデシル)グルタールアミドトリフルオロアセタート

30

【化230】

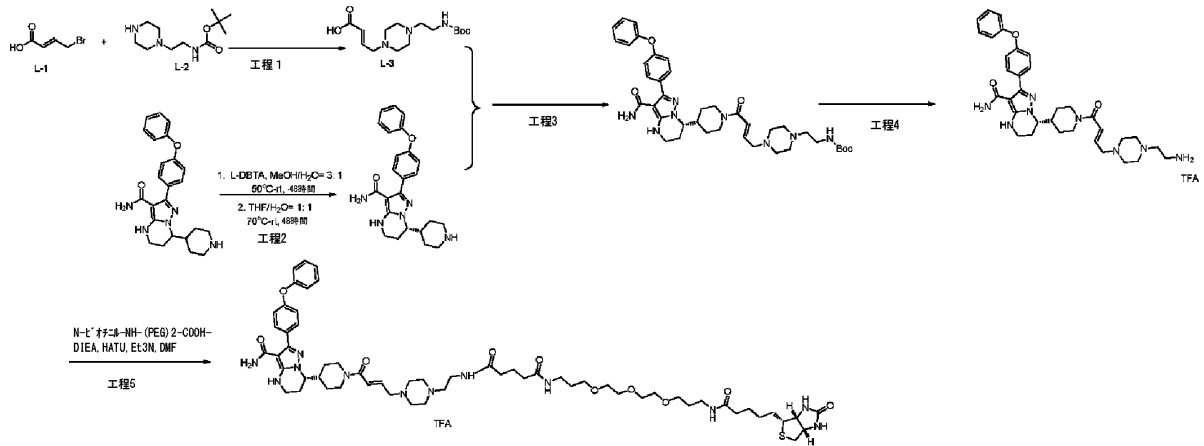


40

【0378】

下記のスキーム、工程および中間体に従い、所望の化合物を調製した。

【化 2 3 1】

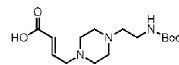


10

【0 3 7 9】

工程 1: (E)-4-(4-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-1-yl)butanoic acid

【化 2 3 2】



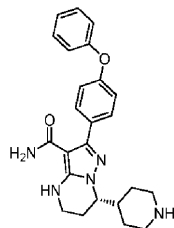
20

【0 3 8 0】

20 mL の THF 中の (E)-4-ブロモブト-2-エン酸 (500 mg、3.03 mmol)、tert-butyl (2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl) carbamate (694 mg、3.03 mmol) および Et₃N (612 mg、6.06 mmol) の混合物を RT で 15 時間攪拌した。混合物を濃縮し、さらに精製せずに次の工程で使用了。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 314.0.

工程 2: (S)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-(piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamide

【化 2 3 3】



30

【0 3 8 1】

MeOH/H₂O = 3/1 (110 mL) 中の 2-(4-フェノキシフェニル)-7-(piperidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamide (2.0 g、4.8 mmol) の溶液を 50°C に温め、全出発物質が溶解するまで約 20 分間攪拌し、次いでこの溶液に MeOH/H₂O = 3/1 (10 mL) 中の L-DOTA (600 mg、1.6 mmol) の溶液を添加し、溶液を 50°C で約 30 分間攪拌し、次いで 40°C に (約 2 時間) ゆっくりと冷却した。この溶液に種晶 (10 mg) を添加した。混合物を 40°C で 2 時間攪拌し、次いで周囲温度にゆっくりと冷却し、約 48 時間攪拌した。ろ過し、固形物を MeOH/H₂O = 3/1 (5 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、白色固形物として生成物約 1.1 g (38% 収率、93% ee 値) を得た。固形物 (500 mg) を THF/H₂O = 1/1 (20 mL) の溶媒に添加し、溶液を 70°C に温め、全固形物が溶解するまで約 1 時間攪拌し、次いで 40°C に (3 時間) ゆっくりと冷却し、種晶 (10 mg) を添加し、約 2 時間攪拌した後、溶

40

50

液を周囲温度にゆっくりと冷却し、約48時間攪拌した。ろ過し、固形物を水(4 mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、白色固形物として生成物約330 mg(65%収率、>99.5% ee値)をそのL-D B T A塩として得た。MeOH/H₂O(1:1、v/v)中でゆっくり冷却することによって、このL-D B T A塩の適切な単結晶を得た。遊離塩基でのキラル炭素の立体配置を決定したところ、Sとなった。NaOH水溶液を使用し、DCMで抽出することによって、D B T A塩を遊離塩基に変換した。

【0382】

キラル分割のためのキラル分析条件を下記で示す。

【表21】

カラム	CHIRALPAK IC
カラムサイズ	0.46 cm I.D.×15 cm L, 5 μm
注入	2 μL
移動相	n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=50/50(v/v)
流速	1.0 mL/分
波長	UV 214, 254 nm

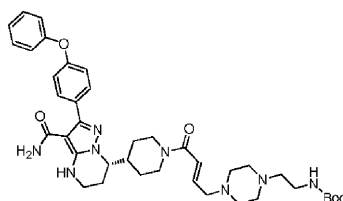
10

【0383】

工程3: (S, E)-tert-ブチル(2-(4-(4-(4-(3-カルバモイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブト-2-エン-1-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)カルバマート

20

【化234】



30

【0384】

30 mLのDMF中の(S)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.26 g、3.03 mmol)、(E)-4-(4-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)ブト-2-エン酸(948.4 mg、3.03 mmol)、HATU(1.21 g、3.18 mmol)、DIEA(782 mg、6.06 mmol)の混合物をRTで15時間攪拌した。混合物を300 mLの水に注ぎ、EA(100 mL)で抽出した。有機相を水(100 mL×3)で洗浄し、濃縮して、黄色固形物として1.25 g(58%)の生成物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.42(t, J=8.4 Hz, 2H), 7.17(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.12-7.02(m, 4H), 6.67(br s, 1H), 6.64-6.53(m, 3H), 4.53-4.40(m, 1H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 3.10-2.91(m, 5H), 2.45-2.15(m, 11H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.78-1.65(m, 1H), 1.62-1.50(m, 1H), 1.37(s, 9H), 1.31-1.10(m, 3H). MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 713.0.

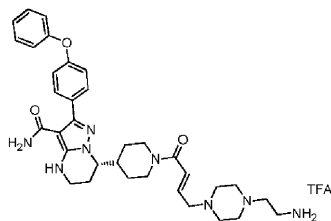
40

工程4: (S, E)-7-(1-(4-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)

50

ー4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート

【化235】



10

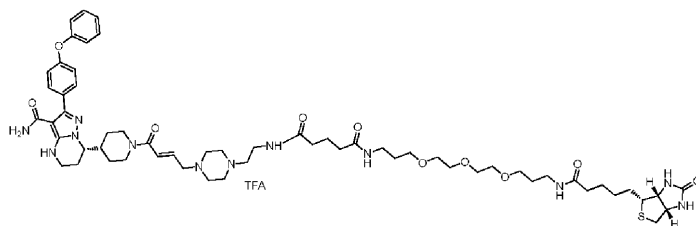
【0385】

10 mLのDCM中の (S, E)-tert-ブチル (2-(4-(4-(4-(3-カルバモイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) ピペリジン-1-イル)-4-オキソブト-2-エン-1-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) カルバマート (150 mg、0.21 mmol) の溶液に2 mLのTFAを添加した。反応混合物をRTで15時間攪拌し、濃縮して、溶媒を除去した。残渣をさらに精製せずに次の工程で使用了。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 613.0.

化合物178: N1-(2-(4-((E)-4-(4-((S)-3-カルバモイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) ピペリジン-1-イル)-4-オキソブト-2-エン-1-イル) ピペラジン-1-イル) エチル)-N5-(15-オキソ-19-((3aR, 4R, 6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ [3, 4-d] イミダゾール-4-イル)-4, 7, 10-トリオキサ-14-アザノンアデシル) グルタールアミドトリフルオロアセタート

20

【化236】



30

【0386】

5 mLのDMF中の (S, E)-7-(1-(4-(4-(2-アミノエチル) ピペラジン-1-イル) ブト-2-エノイル) ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート (129 mg、0.21 mmol、粗製)、N-ビオチニル-NH-(PEG)2-COOH-DIEA (118 mg、0.21 mmol)、HATU (80 mg、0.21 mmol)、TEA (63.6 mg、0.63 mmol) の混合物を40℃で15時間攪拌した。混合物を濃縮し、Pre-HPLCによって精製して、白色固形物として160 mg (60%) の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (t, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 9H), 3.41-3.27 (m, 10H), 3.14-3.02 (m, 9H), 2.82 (dd, J=12.0 Hz, 2H).

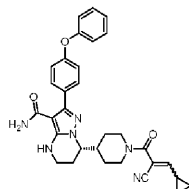
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (t, J=5.2 Hz, 1H), 7.80 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.89-6.77 (m, 1H), 6.62-6.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 9H), 3.41-3.27 (m, 10H), 3.14-3.02 (m, 9H), 2.82 (dd, J=12.0 Hz, 2H).

50

4, 5.0 Hz, 1H), 2.65–2.53 (m, 3H), 2.36–2.18 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 7H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 3H), 1.66–1.55 (m, 6H), 1.55–1.40 (m, 3H), 1.38–1.21 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 1155.0$, $[M+23]^+ 1176.9$.

化合物181: (S)-7-(1-(2-シアノ-3-シクロプロピルアクリロイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
【化237】



10

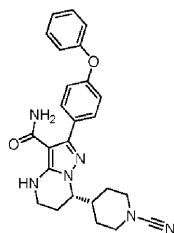
【0387】

MeOH (10 mL) 中の化合物180 (60 mg, 0.124 mmol)、シクロプロパンカルボアルデヒド (43.4 mg, 0.62 mmol) およびピペリジン (piperidine) (52.7 mg, 0.62 mmol) の混合物をRTで15時間拌した。濃縮後、残渣にEA (50 mL) および水 (50 mL) を添加した。有機相を濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィーカラムによって精製し、DCM/MeOH (50/1) で溶出して、白色固形物として30 mg (45%) の所望の化合物を得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 537.0$.

20

化合物182: (S)-7-(1-シアノピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

【化238】



30

【0388】

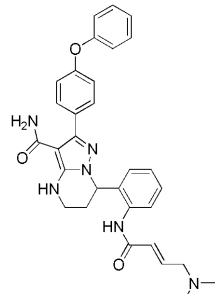
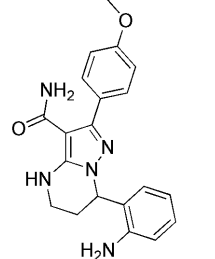
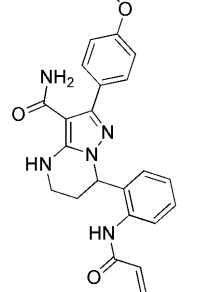
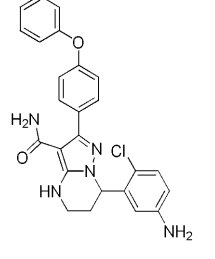
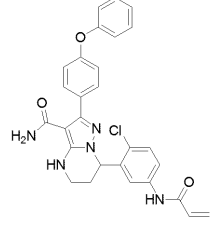
DCM (20 mL) 中の (S)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-(ピペリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (417 mg, 1 mmol) の溶液にNaHCO₃ (168 mg, 2 mmol) および水 (5 mL) を添加し、続いてBrCN (127 mg, 1.2 mmol) を添加した。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物にDCM (50 mL) および塩水 (20 mL) を添加した。有機相を塩水 (100 mL) でさらに洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。濃縮し、Pre-TLC (DCM/MeOH, 50/1) によって精製して、330 mg (75%) の白色固形物を得た。MS (ESI) m/e $[M+1]^+ 443.0$.

40

上記実施例のものと実質的に同様の方法によって、様々な他の化合物を調製した。これらの化合物のうち一部に対する特徴評価データを下記表1でまとめ、この表はLC/MS (実測)、キラルHPLCおよび¹H NMR data. を含む。

【表 2 2】

表 1. 選択化合物に対する特徴評価データ

番号	名称	¹ H NMR データ、キラル HPLC および LC/MS m/z (M+1)	構造
92	(E)-7-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)フェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.74 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.04 (m, 2H), 7.11-6.97 (m, 4H), 6.88-6.67 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.81-5.74 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.05-1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 536.9.	
93	7-(2-アミノフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 363.9.	
94	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.82-5.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417.9.	
95	7-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7.52-7.44 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.19-7.06 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.58 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 3.37 (dt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.21 (td, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 460.1.	
96	7-(5-アクリルアミド-2-クロロフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.40 (t, 2H, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 5H), 6.95 (br s, 1H), 6.37 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 1.4 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513.9.	

10

20

30

40

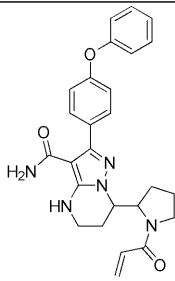
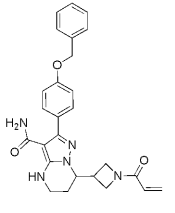
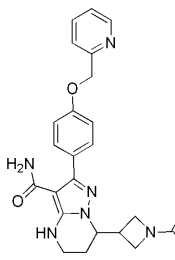
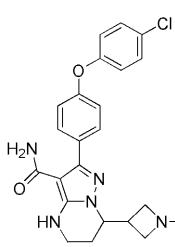
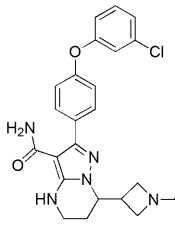
97	7-(3-アクリルアミド-4-クロロフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.59 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.50-5.45 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 513.9.	
98	7-(4-アミノフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 4H), 6.69-6.67 (m, 3H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 426.0.	
99	7-(4-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 6H), 6.75 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 10.1, 17.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 1.8, 17.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1H), 5.41-5.36 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 480.	
100	2-(4-フェノキシフェニル)-7-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.56-5.10 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 412.2.	
101	2-(4-フェノキシフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.51 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.84 (br s, 1H), 5.56-5.51 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 411.9.	
102	2-(4-フェノキシフェニル)-7-(ピリジン-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.79 (td, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 5H), 6.81 (br s, 1H), 5.48-5.43 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 411.9.	

10

20

30

40

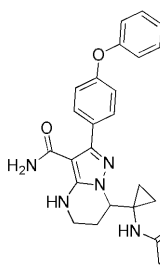
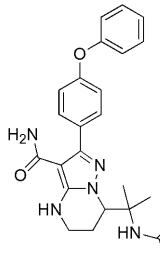
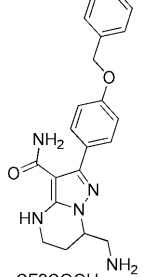
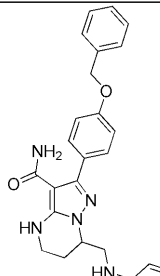
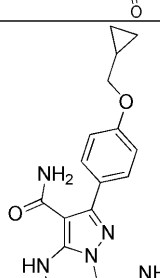
103	7-(1-アクリロイルピロリジン-2-イル)-2-(4-フェノキシ)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.06-1.74 (m, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457.9.	
104	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38-6.25 (m, 1H), 6.12-6.04 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.42-3.78 (m, 5H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457.9.	
105	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.39-6.23 (m, 1H), 6.12-6.01 (m, 1H), 5.68-5.59 (m, 1H), 5.24-5.21 (m, 2H), 4.44-4.23 (m, 2.5H), 4.19-4.07 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 0.5H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 458.9	
106	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(4-クロロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.38-6.22 (m, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 2.5H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 0.5H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477.9.	
107	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.39-6.26 (m, 1H), 6.13-6.01 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.45-4.24 (m, 2.5H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477.9.	

10

20

30

40

108	7-(1-アクリルアミドシクロプロピル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.81-0.73 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 443.9.	
109	7-(2-アクリルアミドプロパン-2-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.11-1.82 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 445.9.	
110	7-(アミノメチル)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 3H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.35-3.21 (m, 4H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 337.9.	
111	7-(アクリルアミドメチル)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.29 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51-7.31 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.84-3.68 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431.9.	
112	7-(アミノメチル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 2.12-1.91 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.62-0.50 (m, 2H), 0.36-0.28 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 342.0.	

10

20

30

113	7-(アクリルアミドメチル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.32-6.18 (m, 2H), 5.70-5.65 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.87 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.52-3.36 (m, 2H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 2H), 0.39-0.30 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 395.9.	
114	シス-7-(1-tert-ブトキシカルボニル)-2-(4-フェノキシフェニル)-5,5a,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-e]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.71 (br s, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.87 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 3H), 3.06-2.85 (m, 1H), 1.36 (d, 9H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 476.0.	
115	シス-2-(4-フェノキシフェニル)-5,5a,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-e]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$ and D_2O) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 4H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.57-3.27 (m, 4H), 3.14-3.03 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 376.0.	
116	シス-7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-5,5a,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a]ピロロ[3,4-e]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.62-6.48 (m, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.69-5.61 (m, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.13-2.94 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 430.0.	
117	2-(1-アクリロイルピロリジン-3-イル)-6-(4-フェノキシフェニル)-1H-イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-7-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.109 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.60 (ddd, J = 2.2, 10.3, 16.6 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 2.2, 16.6 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 2.2, 10.3 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.94-3.73 (m, 1H), 3.70-3.37 (m, 3H), 2.42-2.24 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 441.9.	

10

20

30

40

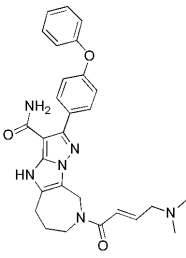
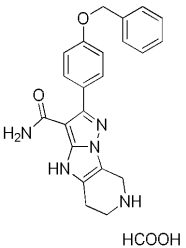
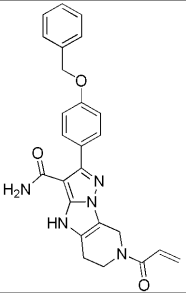
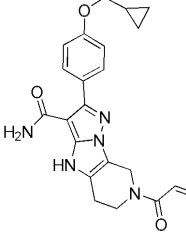
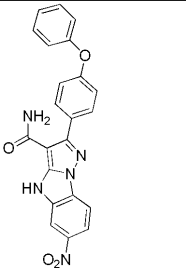
118	2'-(4-フェノキシフェニル)-5',6'-ジヒドロ-4'-H-スピロ[アゼチジン-3,7'-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 4.47 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 375.9.	
119	1-アクリロイル-2'-(4-フェノキシフェニル)-5',6'-ジヒドロ-4'-H-スピロ[アゼチジン-3,7'-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン]-3'-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429.9.	
120	2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-d]アゼピン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.74 (br s, 1H), 9.06 (br s, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387.9.	
121	7-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-d]アゼピン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7.64-7.60 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 4H), 6.97-6.85 (m, 1H), 6.32 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.91 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441.9.	
122	(E)-7-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラゾロ[1',5':1,2]イミダゾ[4,5-d]アゼピン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 5H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.08-3.84 (m, 6H), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.89 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498.9.	
123	8-アクリロイル-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]アゼピン-3-カルボキサミド 化合物 121 の調製における副産物として	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 7.61 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.82 (dd, J = 10.6, 16.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 1.8, 10.6 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.06-3.80 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.12-1.93 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 441.9.	

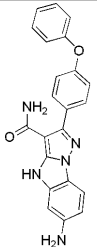
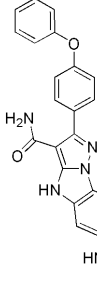
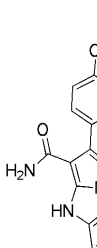
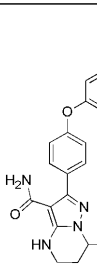
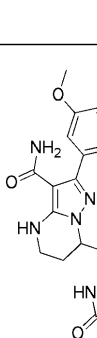
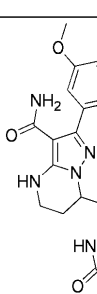
10

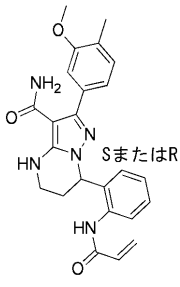
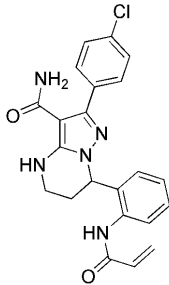
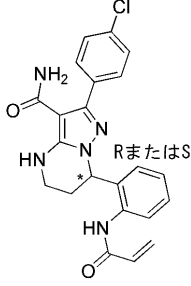
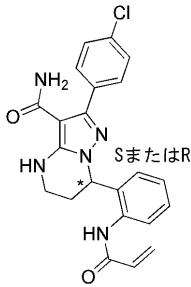
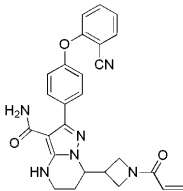
20

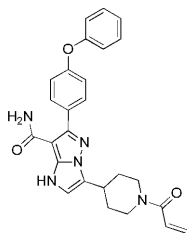
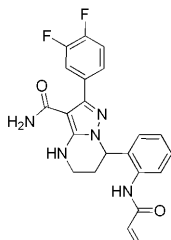
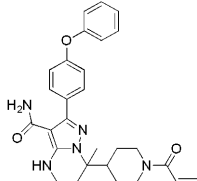
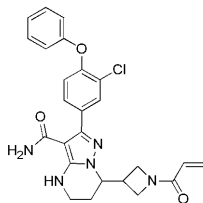
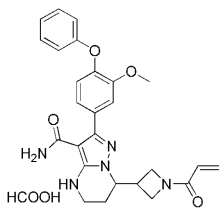
30

40

124	(E)-8-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]アゼピン-3-カルボキサミド 化合物 122 の調製における副産物として	^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.54 (dd, $J = 2.4$, 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.75-6.50 (m, 2H), 4.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 498.9.		10
125	2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミドホルマー	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 7.30-7.22 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 387.9.		
126	7-アクリロイル-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 2H), 6.20-6.07 (m, 1H), 5.74-5.73 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 441.9.		20
127	7-アクリロイル-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[5',1':2,3]イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.30-4.26 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.44-0.30 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 405.9.		30
128	6-ニトロ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 413.9.		40

129	6-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 4H), 6.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1H), 5.21 (br s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383.9.		
130	6-アクリルアミド-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.12-6.94 (m, 5H), 6.46-6.25 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 437.9.		10
131	8-アミノ-2-(4-フェノキシフェニル)-4H-ベンゾ[4,5]イミダゾ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 4H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 383.9.		20
132	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(3,4-ジクロロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.35-6.22 (m, 1H), 6.09-6.01 (m, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 0.5H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 0.5H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.03-2.87 (m, 1H), 2.21-2.00 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 511.8, 513.8.		30
133	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 431.9.		
133a (ピーク 1)	(R または S)7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	キラル HPLC 分析条件: 機器:Agilent 1260 HPLC カラム: CHIRALCEL OJ-H カラムサイズ: 0.46 cm I.D.× 15 cm L, 5 μm 移動相: n-ヘキサン/EtOH(0.1%トリエチルアミン)=85/15(v/v) カラム温度: 35°C 流速: 1.0 mL/分 保持時間: 5.86 分		40

133b (ピーク 2)	(S または R)7-(2- アクリルアミド フェニル)-2-(3-メ トキシ-4-メチル フェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	保持時間:6.64 分		
134	7-(2-アクリルア ミドフェニル)-2-(4-クロロフ ェニル)-4,5,6,7- テトラヒドロピ ラゾロ[1,5-a]ピ リミジン-3-カル ボキサミド	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.81 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 421.8, 423.8.		10
134a (ピーク 1)	(R または S)7-(2- アクリルアミド フェニル)-2-(4-ク ロロフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	キラル HPLC 分析条件: 機器:Agilent 1260 HPLC カラム: CHIRALPAK AD-H カラムサイズ: 0.46 cm I.D.× 15 cm L, 5 μm 移動相: n-ヘキサン/EtOH (0.1%トリエチルアミン)=70/30 (v/v) カラム温度: 35°C 流速: 1.0 mL/分 保持時間: 4.15 分		20
134b (ピーク 2)	(S または R)7-(2- アクリルアミド フェニル)-2-(4-ク ロロフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	保持時間:10.52 分		30
135	7-(1-アクリロイ ルアゼチジン-3- イル)-2-(4-(2-シ アノフェノキシ) フェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.91-7.85 (m, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.67-5.54 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 0.5H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 0.5H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 468.9.		40

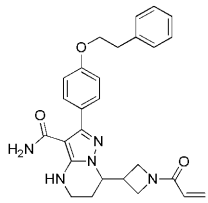
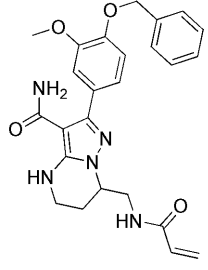
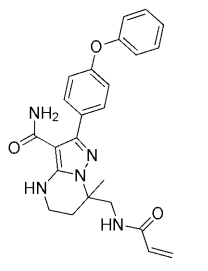
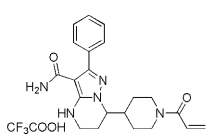
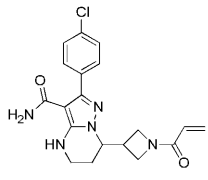
136	3-(1-アクリロイル ピペリジン-4- イル)-6-(4-フェノ キシフェニ ル)-1H-イミダゾ [1,2-b]ピラゾー ル-7-カルボキサ ミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.53 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.40 (brs, 2H), 6.07 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.24-3.04 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455.9.	
137	7-(2-アクリルア ミドフェニ ル)-2-(3,4-ジフル オロフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 423.9.	
138	7-(1-アクリロイル ピペリジン-4- イル)-7-メチル -2-(4-フェノキシ フェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.85-6.72 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.07 (dd, J = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 1H), 4.19-4.00 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.35-1.05 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 486.0.	
139	7-(1-アクリロイル アゼチジン-3- イル)-2-(3-クロロ -4-フェノキシフ ェニル)-4,5,6,7- テトラヒドロピ ラゾロ[1,5-a]ピリ ミジン-3-カル ボキサミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.70-7.66 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.40-6.25 (m, 1H), 6.13-6.05 (m, 1H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 0.5H), 4.21-4.08 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 0.5H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477.9.	
140	7-(1-アクリロイル アゼチジン-3- イル)-2-(3-メトキ シ-4-フェノキシ フェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミドホルマー ト	¹ H NMR (CD ₃ OD-d ₄) δ 8.38 (br s, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.06-6.96 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.17-6.11 (m, 2H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.24-4.08 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 473.9.	

10

20

30

40

141	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-フェネトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.03-7.96 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.55-4.26 (m, 3H), 4.25-3.94 (m, 4H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 471.9.	
142	7-(アクリルアミドメチル)-2-(4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.48-3.33 (m, 3H), 2.07-1.87 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 461.9.	
143	7-(アクリルアミドメチル)-7-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 3H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 431.9.	
144	7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミドトリフルオロアセタート	^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.54-7.42 (m, 5H), 6.75 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.39-2.14 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.51-1.30 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 380.0.	
145	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-(4-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.35-6.22 (m, 1H), 6.10-6.01 (m, 1H), 5.65-5.55 (m, 1H), 4.40-4.21 (m, 2.5H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 0.5H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H).	

10

20

30

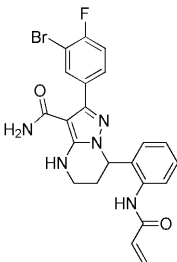
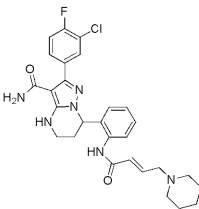
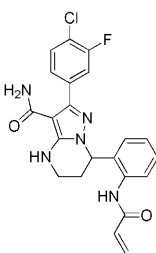
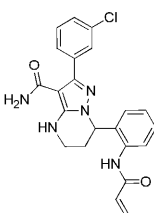
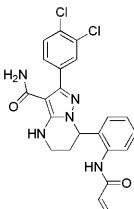
146	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.82-5.74 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 528.9.	
147	7-(2-アクリルアミド-4-クロロフェニル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491.9.	
148	7-(2-アクリルアミド-4-メチルフェニル)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471.9.	
149	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 471.9.	
150	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 387.9.	
151	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 405.9.	

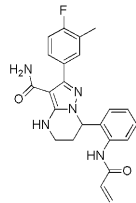
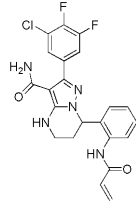
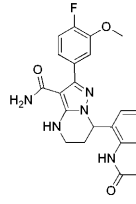
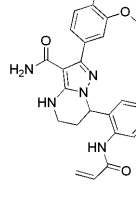
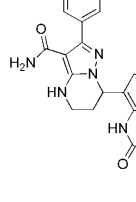
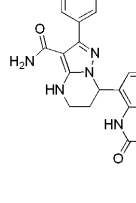
10

20

30

40

152	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-ブロモ-4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.82-5.75 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 483.8, 485.8.	
153	(E)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(2-(4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エナミド)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 536.9.	
154	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.83-5.75 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 439.9.	
155	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-クロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 421.9.	
156	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.84-5.75 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[\text{M}+1]^+$ 455.8.	

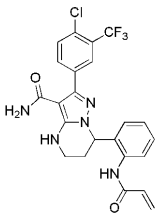
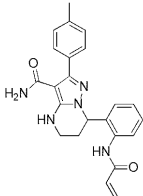
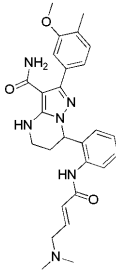
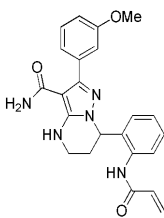
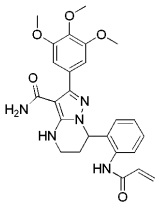
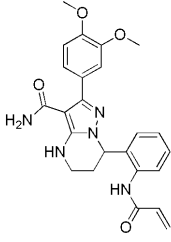
157	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 419.9.	
158	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457.9.	
159	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 435.9.	
160	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 451.8.	
161	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455.9.	
162	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489.8.	

10

20

30

40

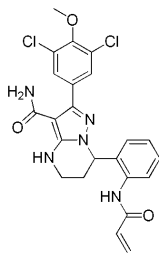
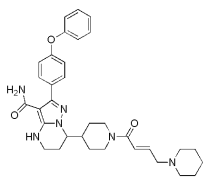
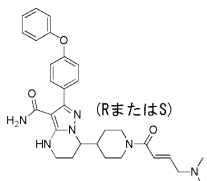
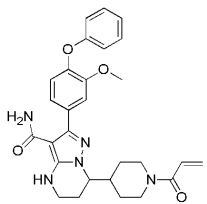
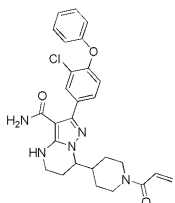
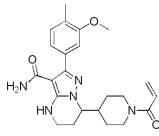
163	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489.8.	
164	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(p-トリル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 401.9.	
165	(E)-7-(2-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)フェニル)-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 489.0.	
166	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 417.9.	
167	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 477.9.	
168	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 447.9.	

10

20

30

40

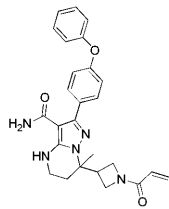
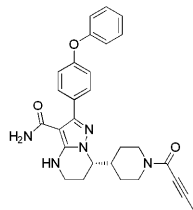
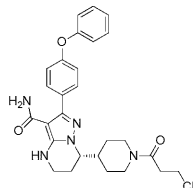
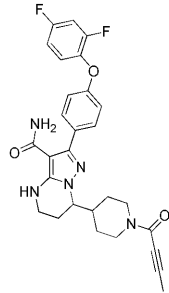
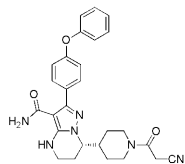
169	7-(2-アクリルアミドフェニル)-2-(3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 485.8.	
170	(E)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-(1-(4-(ピペリジン-1-イル)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 569.0.	
171	(RまたはS)(E)-7-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 529.0.	
172	7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(3-メトキシ-4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501.9.	
173	7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(3-クロロ-4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 505.9.	
174	7-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-2-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 424.0.	

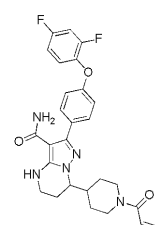
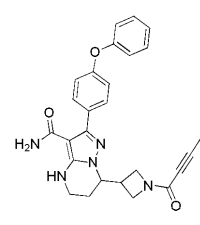
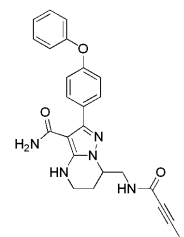
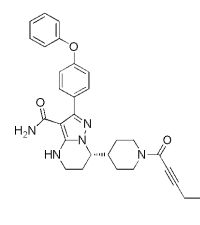
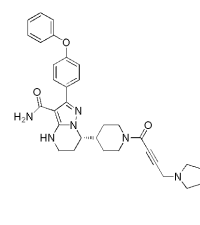
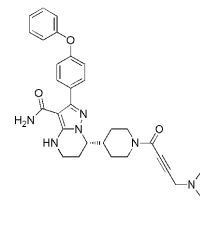
10

20

30

40

175	7-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-7-メチル-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 457.9.		
176	(S)-7-(1-(ブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.42 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.68 (s, 1 H), 4.40-4.24 (m, 2 H), 4.06-3.97 (m, 1 H), 3.33-3.27 (m, 1 H), 3.12-3.00 (m, 1 H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3 H), 1.96-1.86 (m, 1 H), 1.81-1.67 (m, 1 H), 1.63-1.52 (m, 1 H), 1.36-1.08 (m, 2 H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 483.9.		10
177	(S)-7-(1-(3-クロロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.45 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.90 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.02-2.72 (m, 3H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.10-1.84 (m, 2H), 1.70 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.54 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.41-1.08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507.9, 509.9.		20
179	7-(1-(ブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.55-7.45 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.39-4.22 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 519.9.		30
180	(S)-7-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 484.9.		40

183	7-(1-アクリロイル ピペリジン-4- イル)-2-(4-(2,4- ジフルオロフェ ノキシ)フェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58-7.44 (m, 3H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 4.17-3.95 (m, 2H), 3.74-3.38 (m, 3H), 3.06-2.89 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.09-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.34-1.07 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 507.9.	
184	7-(1-(ブト-2-イノ イル)アゼチジン -3-イル)-2-(4-フ ェノキシフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 4H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 0.5H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 0.5H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 455.9.	
185	7-(ブト-2-インア ミドメチル)-2-(4- フェノキシフェ ニル)-4,5,6,7-テ トラヒドロピラ ゾロ[1,5-a]ピリ ミジン-3-カルボ キサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.36-3.24 (m, 3H), 2.09-1.83 (m, 5H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 429.9.	
186	(S)-7-(1-(ペン ト-2-イノイル)ピ ペリジン-4-イ ル)-2-(4-フェノ キシフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.07-1.83 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.40-1.13 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 498.0.	
187	(S)-2-(4-フェノ キシフェニ ル)-7-(1-(4-(ピ ロリジン-1-イル)ブ ト-2-イノイル)ピ ペリジン-4-イ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 4H), 6.67 (s, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 5H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.09-1.85 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 5H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.40-1.11 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 553.0.	
188	(S)-7-(1-(4-(ジメ チルアミノ)ブト -2-イノイル)ピ ペリジン-4-イ ル)-2-(4-フェノ キシフェニ ル)-4,5,6,7-テト ラヒドロピラゾ ロ[1,5-a]ピリミ ジン-3-カルボキ サミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 7H), 2.10-1.86 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.41-1.11 (m, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 527.0.	

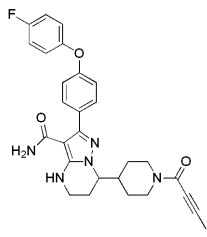
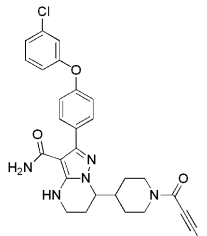
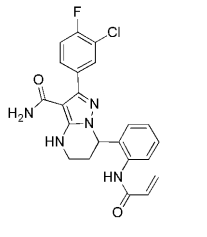
189	7-(1-(ブト-2-イノイル)アゼチジン-3-イル)-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 491.9.	
190	7-(ブト-2-インアミドメチル)-2-(4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 465.9.	
191	(S)-7-(1-(4-ヒドロキシブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 499.9.	
192	(S)-7-(1-(4-メトキシブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54-7.47 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.41-1.10 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 514.0.	
193	(S)-7-(1-(ヘキシ-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-フェノキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 3H), 1.38-1.09 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 512.0.	

10

20

30

40

194	7-(1-(ブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 1H), 2.69-2.53 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.36-1.08 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 501.9.	
195	7-(1-(ブト-2-イノイル)ピペリジン-4-イル)-2-(4-(3-クロロフェノキシ)フェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.63 (br s, 1H), 4.40-4.22 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.35-1.09 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 517.9, 519.9.	
196	7-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.31 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.2, 1.9 Hz, 1H), 5.83-5.73 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 439.8, 441.8.	

10

20

【0389】

BTKキナーゼアッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動法に基づくアッセイにおいて、Btkキナーゼ活性の阻害について本明細書中で開示される化合物を試験した。50 mM Tris pH 7.4、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、0.1 mM EDTA、1 mM DTT、20 nM SEB、0.1% BSA、0.005% tween-20を含有するアッセイ緩衝液中で、室温で1時間、本明細書中で開示される化合物とともに組み換えBtkを予め温置した。(ATP Km濃度での)ATPおよびペプチド基質(ビオチン-AVLESEELYSSARQ-NH₂)の添加によって、反応を開始させた。室温で1時間温置した後、50 mM HEPES pH 7.0、800 mM KF、20 mM EDTA、0.1% BSA、Euクリプタート結合p-Tyr66抗体およびストレプトアビジン標識XL665を含有する等体積の停止溶液を添加して、反応を停止させた。プレートを室温で1時間さらに温置し、次いでTR-FRETシグナル(ex 337 nm、em 620 nm/665 nm)をBMG PHERAstar FS機器上で読み取った。615 nmの蛍光と665 nmの蛍光との比率に基づき、漸増濃度の化合物の存在下での残存酵素活性を計算した。Graphpad Prismソフトウェアにより4-パラメーターロジスティック方程式にデータをフィットさせることによって、各化合物に対するIC₅₀を求めた。

30

40

【0390】

BTKpY223細胞アッセイ

Btk pY223細胞アッセイは、Tyr223でリン酸化されたBtkの内在レベルを決定するために意図されるHTRFに基づくアッセイである。リン酸化Tyr223はBtkの完全活性化に必要である。Btk pY223アッセイキット(63IDC000、Cisbio)を用いてRamos細胞(CRL-1596、ATCC)において

50

アッセイを行った。

【0391】

簡潔に述べると、0.5% FBS 含有 RPMI 1640 中で2時間、Ramos 細胞を血清飢餓状態にした。飢餓後、CO₂ インキュベーター中で1時間、様々な濃度で検出しようとする化合物とともに細胞を温置した。温置後、1 mM 過バナジン酸 (PV) または Na₃VO₄ (OV) で20分間、細胞を刺激した。次いで、細胞を遠沈させ、RTで10分間、1×溶解緩衝液で溶解させた (キット中で4×溶解緩衝液が供給される。)。温置中、検出緩衝液 (キット中で供給) 中で抗 Btk-d2 および抗 pBtk-K を希釈することによって、1×抗体混合液を調製した。2 μL/ウェルの1×抗体混合物を OptiPlate-384 アッセイプレート (6005620、Perkin Elmer) に分注した。その後、予め抗体溶液を入れたアッセイプレートに18 μL の細胞溶解液を移した。穏やかに混合し、短時間遠沈させた後、プレートを封印し、暗所でRTにて18時間維持した。適合する HTRF リーダー (PHERAstar FS、BMG) 上で2つの異なる波長 (665 nm および 620 nm) で蛍光発光を測定した。665 nm および 620 nm でのシグナル強度間の比率の阻害に基づき、化合物の効力を計算した。S 字状用量反応関数を使用して、GraphPad Prism ソフトウェアを用いて IC50 値を計算した。

10

【0392】

本明細書中で開示されるとおりの代表的な化合物を試験して、これらがナノモル濃度以下から 10 μM の範囲の IC50 値で、Btk および Btk の Tyr-223 での自己リン酸化を阻害することが分かった。

20

【表 23】

表II 代表的化合物に対するアッセイデータ

化合物番号	IC50 (nM)	
	Btk	Btk pY223
1	>10,000	n.d.
2	360	n.d.
2a (ピーク 1)	270	n.d.
2b (ピーク 2)	210	n.d.
3	3.6	12.7
3a (ピーク 1)	2.5	8.7
3b (ピーク 2)	1.7	2.0
4	26	n.d.
5	200	n.d.
6	0.71	3.1
6a (ピーク 1)	0.4	3.0
6b (ピーク 2)	120	n.d.
7	>10,000	n.d.
8	860	n.d.

30

40

9	3,700	n.d.
10	1.5	8.0
10a (ピーク 1)	0.51	2.2
10b (ピーク 2)	42	n.d.
11	4,500	n.d.
12	1.7	23.6
13	1000	n.d.
14	4.7	232.6
15	2,700	n.d.
16	19	n.d.
17	>10,000	n.d.
18	1.3	26.3
19	5,300	n.d.
20	1.6	12.6
20a (ピーク 1)	1.2	2.5
20b (ピーク 2)	110	n.d.
21	>10,000	n.d.
22	2.7	16.7
23	3,200	n.d.
24	39	n.d.
25	3,100	n.d.
26	1700	n.d.
27	1	4.6
27a (ピーク 1)	0.33	5.7
27b (ピーク 2)	2	20.0
28	3,400	n.d.
29	0.48	18
29a (ピーク 1)	0.43	1.6
29b (ピーク 2)	1.3	4.1
30	1	4.0
30a (ピーク 1)	0.66	5.6
30b (ピーク 2)	16	n.d.
31	15	n.d.
32	1,700	n.d.

10

20

30

40

33	0.9	2.9
33a (ピーク 1)	0.6	5.9
33b (ピーク 2)	11	63.3
34	1,900	n.d.
35	1.1	7.9
36	>10,000	n.d.
37	640	n.d.
38	490	n.d.
39	1,400	n.d.
40	13	n.d.
41	180	n.d.
42	330	n.d.
43	3.0	75.8
44	220	n.d.
45	510	n.d.
46	5	22.6
47	110	n.d.
48	150	n.d.
49	29	n.d.
50	2.7	8.0
51	310	n.d.
52	0.14	<0.5
53	7.7	n.d.
54	0.19	6.4
55	82	n.d.
56	110	n.d.
57	37	232.9
58	0.43	4.6
59	43	n.d.
60	40	n.d.
61	140	n.d.
62	240	n.d.
63	0.18	1.5
64	0.17	4.8

10

20

30

40

65	320	n.d.
66	14	322.2
67	0.32	2.8
68	190	n.d.
69	7.8	34.4
70	19	n.d.
71	55	n.d.
72	4.1	10.5
73	>10,000	n.d.
74	240	n.d.
75	41	222.9
76	5,500	n.d.
77	480	n.d.
78	21	139.6
79	50	n.d.
80	>10,000	n.d.
81	5,900	n.d.
82	3,100	n.d.
83	130	n.d.
84	2,900	n.d.
85	32	73.2
86	2.2	4.4
87	2,000	n.d.
88	16.0	n.d.
89	>10,000	n.d.
90	1,900	n.d.
91	1,900	n.d.
92	1.1	7.0
93	1,500	n.d.
94	1.9	6.7
95	470	n.d.
96	30	n.d.
97	1.1	n.d.
98	77	n.d.

10

20

30

40

99	9.5	43.4
100	260	n.d.
101	550	n.d.
102	830	n.d.
103	1.1	14
104	2.6	20.6
105	18	n.d.
106	1.4	30.3
107	0.48	11.2
108	3.5	18.9
109	41	n.d.
110	3,000	n.d.
111	24	n.d.
112	>10,000	n.d.
113	94	n.d.
114	6,000	n.d.
115	8,200	n.d.
116	1	3.2
117	34	n.d.
118	410	n.d.
119	40	n.d.
120	180	n.d.
121	0.36	8.2
122	0.78	12.6
123	0.15	1.5
124	0.62	4.6
125	5,000	n.d.
126	20	n.d.
127	300	n.d.
128	930	n.d.
129	23	n.d.
130	14	n.d.
131	170	n.d.
132	1.7	6.2

10

20

30

40

133	0.53	1.8
133a (ピーク 1)	0.23	2.9
133b (ピーク 2)	16	n.d.
134	0.78	4.7
134a (ピーク 1)	0.64	4.2
134b (ピーク 2)	1500	n.d.
135	0.38	2.4
136	0.13	0.8
137	3.2	22.7
138	1.0	7.6
139	0.44	3.1
140	3000	n.d.
141	7.0	n.d.
142	54	n.d.
143	0.89	4.1
144	140	n.d.
145	72	n.d.
146	1.3	4.0
147	2.7	n.d.
148	5.6	n.d.
149	4.2	n.d.
150	4.7	n.d.
151	1.9	2.5
152	1.2	1.8
153	6.1	165.2
154	1.2	1.5
155	0.96	n.d.
156	0.55	6.8
157	0.38	20
158	2.9	n.d.
159	1	4.5
160	0.49	1.3
161	4.2	n.d.
162	2.1	3.2

10

20

30

40

163	7.3	n.d.
164	1.6	3.9
165	1.6	19.1
166	2.7	n.d.
167	2.4	n.d.
168	3.2	n.d.
169	0.15	7
170	3.8	33.7
171	1.4	10.9
172	1.1	0.8
173	0.81	2.1
174	4.8	n.d.
175	1.2	17.6
176	3	15.1
177	5.7	3.9
178	46	>1000
179	48	n.d.
180	87	n.d.
181	25	n.d.
182	124	n.d.
183	1.2	2.9
184	4.7	6.7
185	4.3	4.4
186	1.1	10.3
187	2.1	7.3
188	1.1	8.5
189	42	n.d.
190	38	n.d.
191	0.67	n.d.
192	0.91	n.d.
193	3.9	n.d.
194	45	n.d.
195	8.0	n.d.
196	1.1	2.0

n. d. : データなし

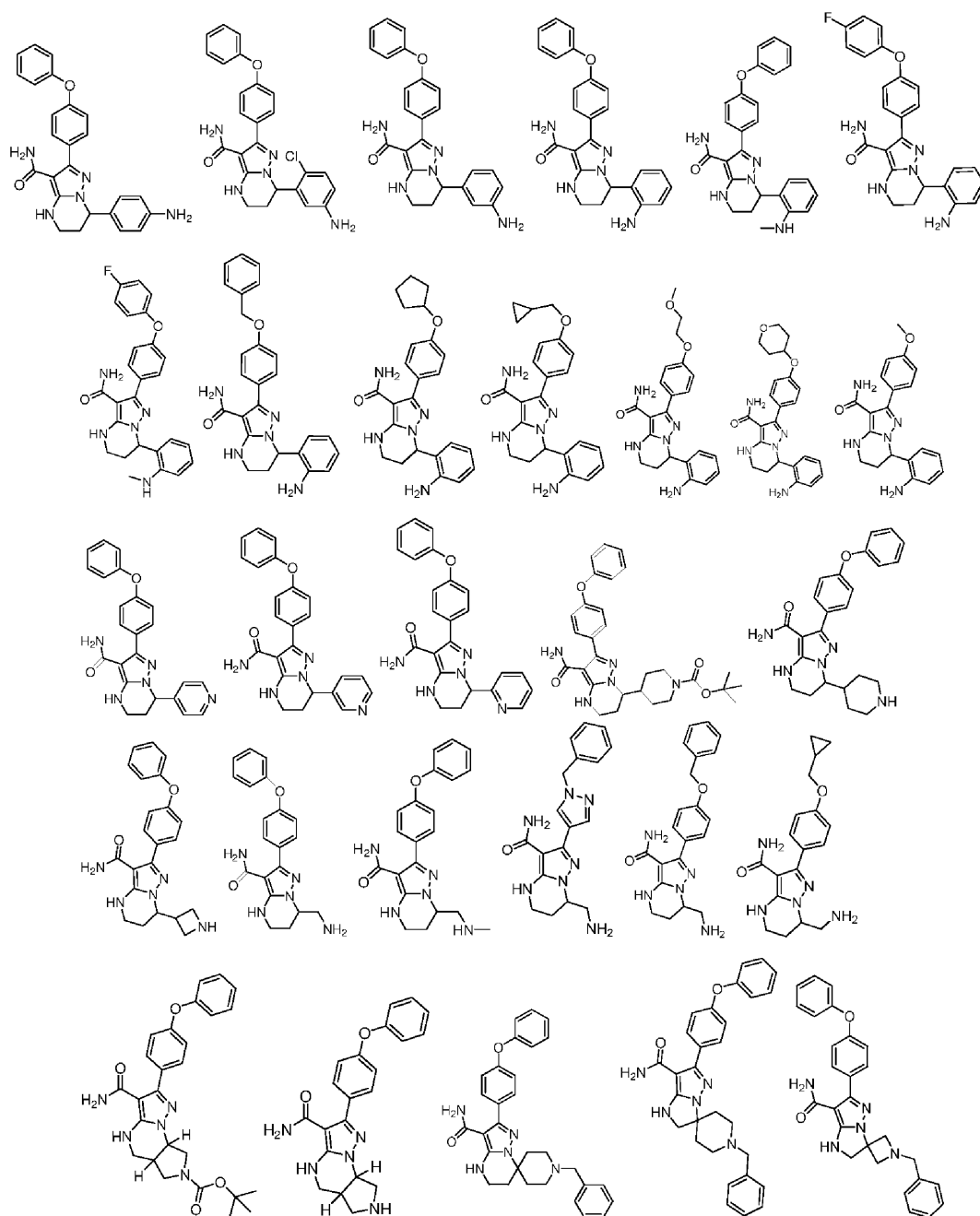
10

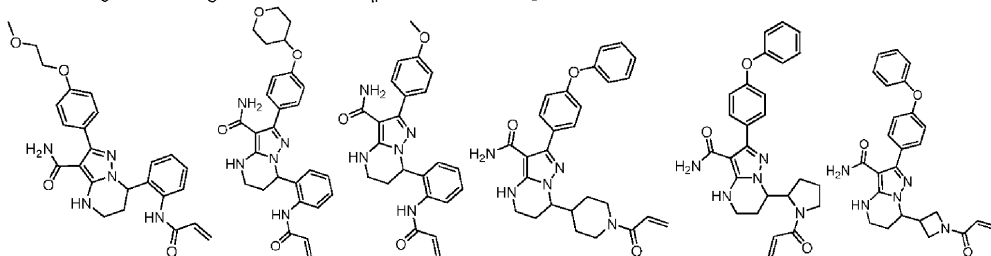
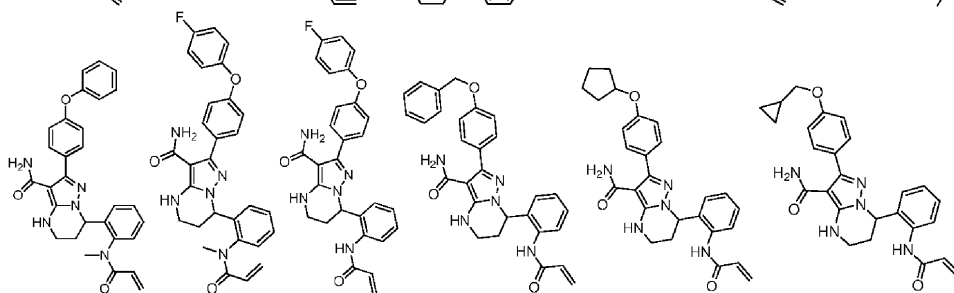
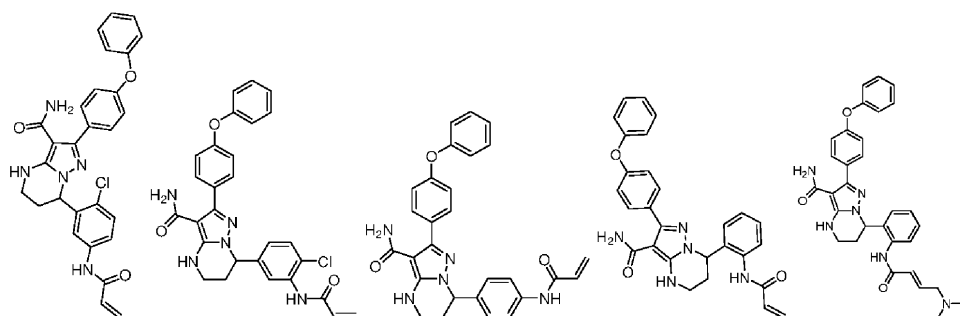
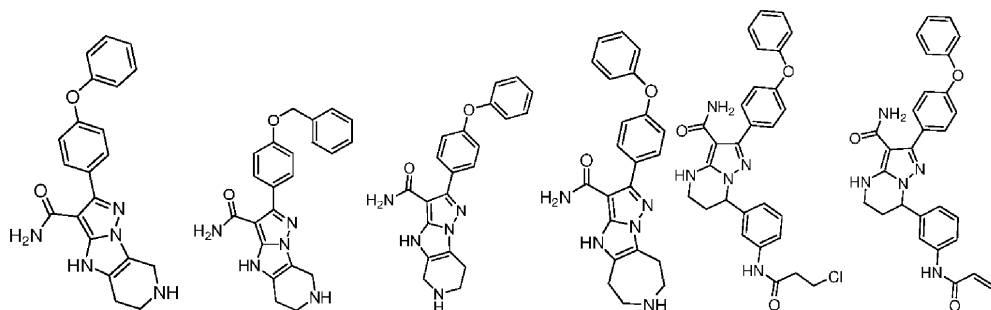
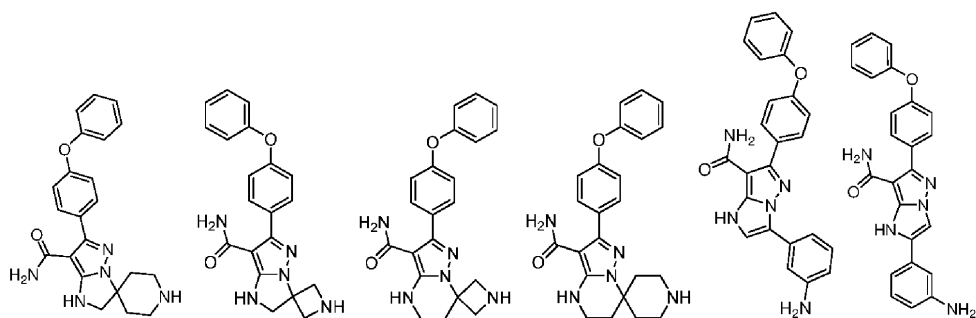
20

30

40

表 3



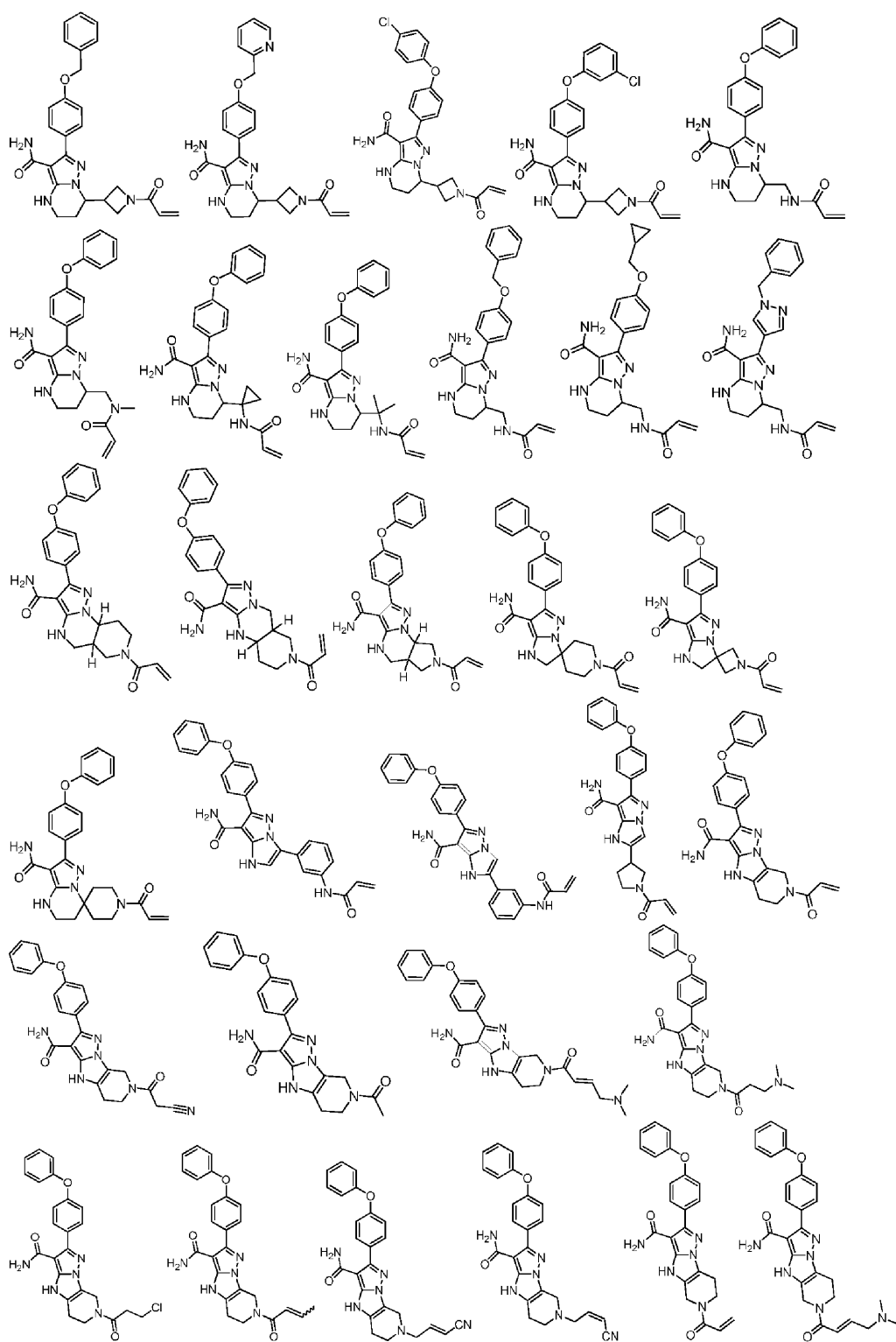


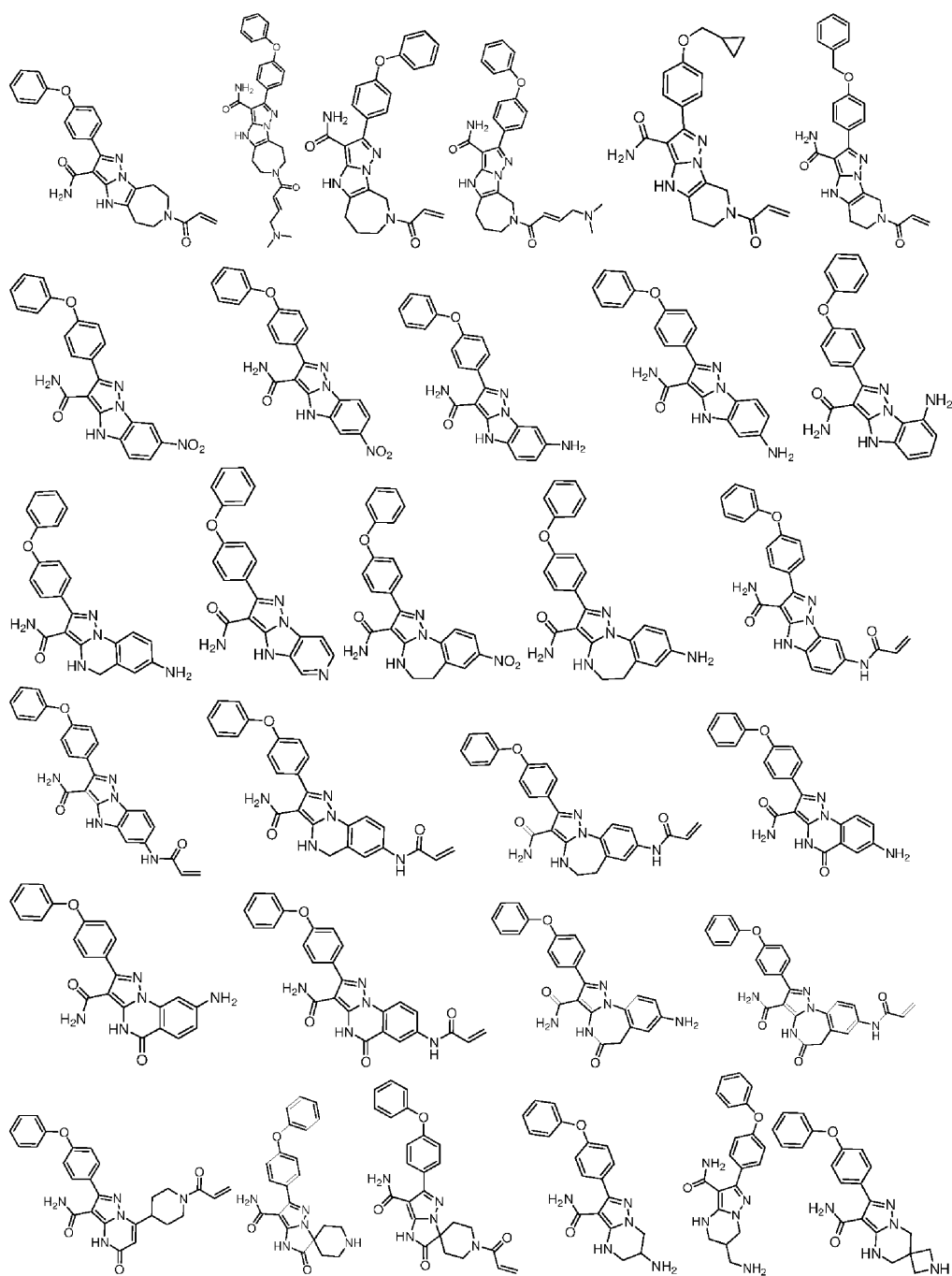
10

20

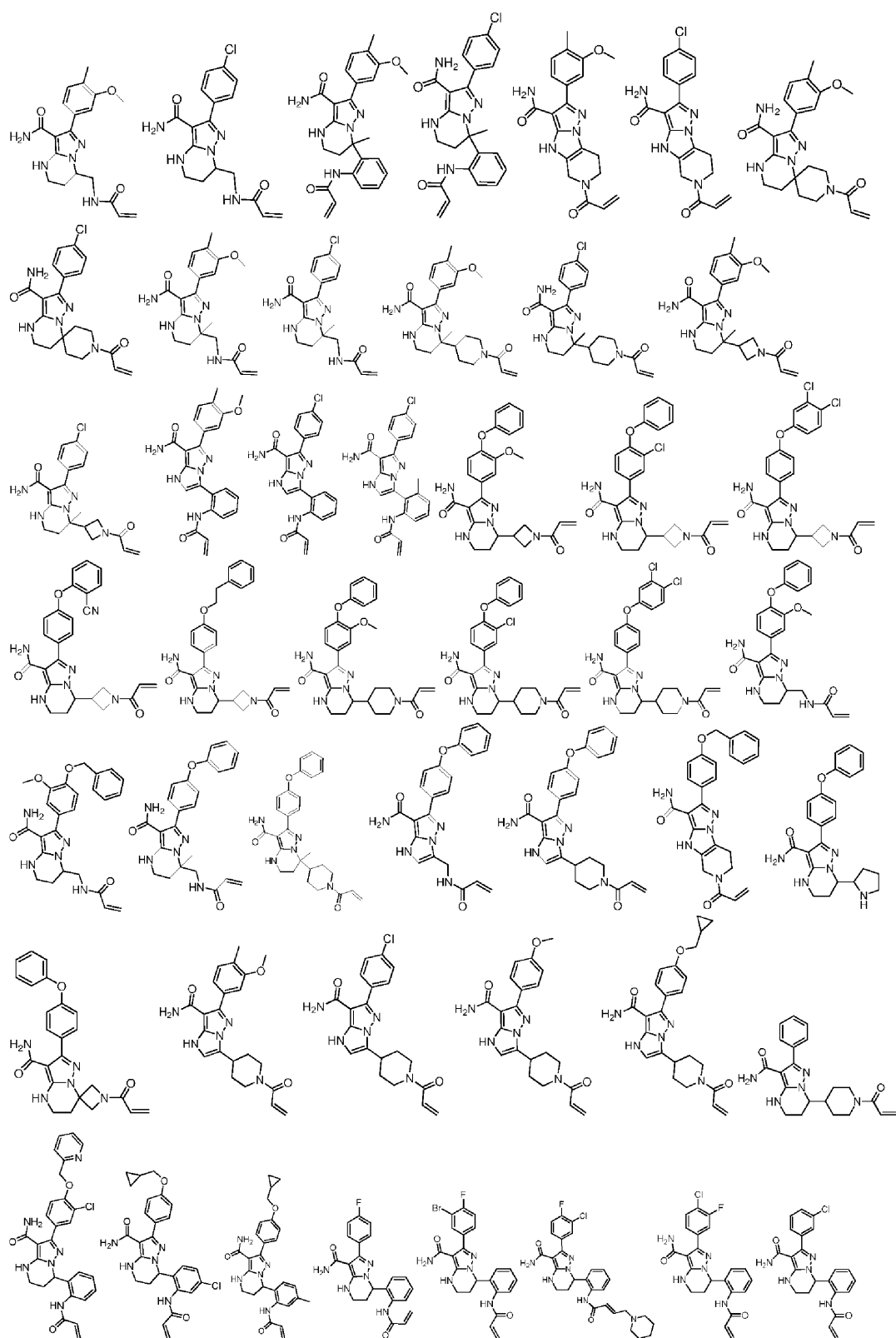
30

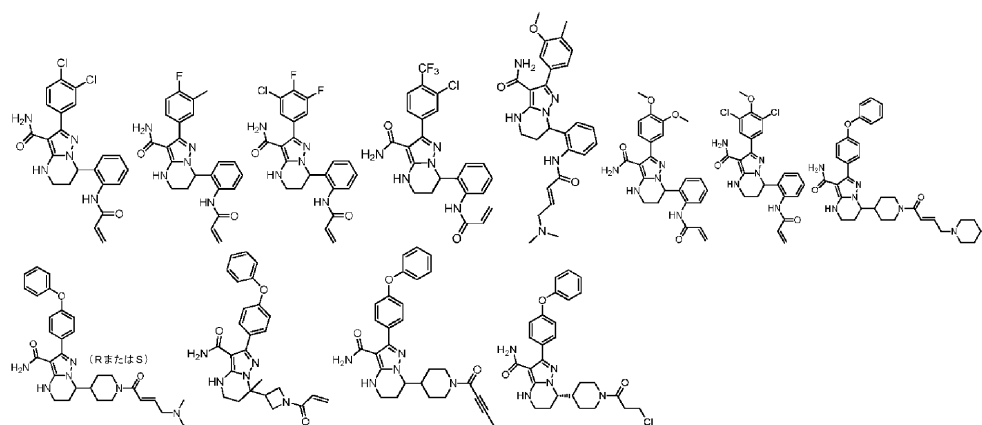
40



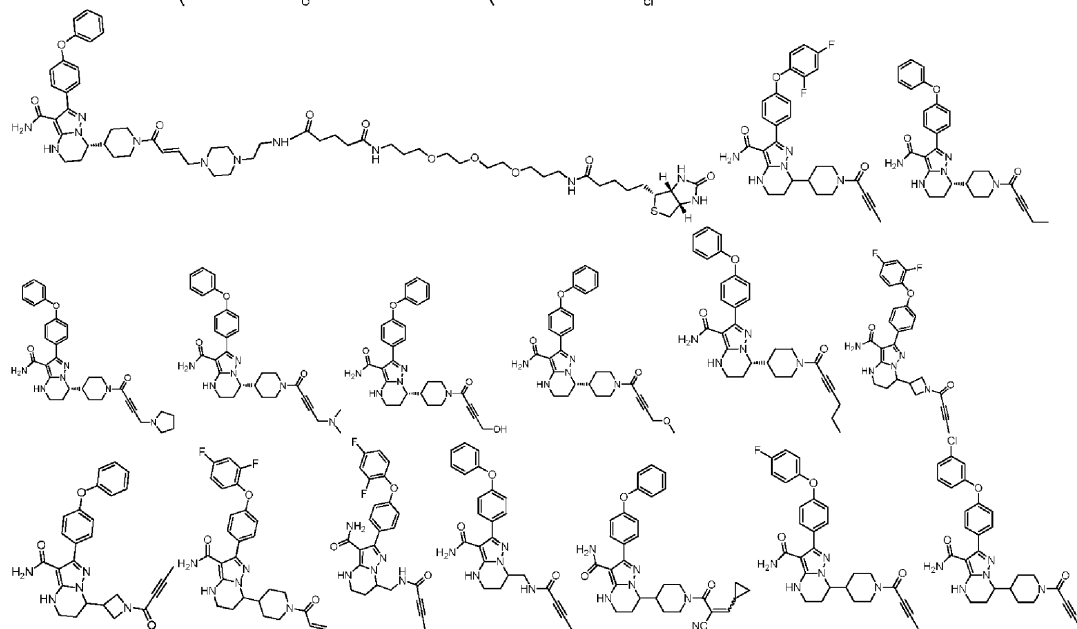








10



20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/438 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/527 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 487/14 C S P
 C 0 7 D 487/20
 C 0 7 D 519/00 3 0 1
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/438
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/527
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 グオ, ユインハーン

中華人民共和国、ベイジン・102206、チャンピン、ジョン・グワン・ツウン・ライフ・サイ
 エンス・パーク、サイエンス・パーク・ロード・ナンバー・30

(72)発明者 ワーン, ジーウエイ

中華人民共和国、ベイジン・102206、チャンピン、ジョン・グワン・ツウン・ライフ・サイ
 エンス・パーク、サイエンス・パーク・ロード・ナンバー・30

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 特表2006-510582 (JP, A)
国際公開第2012/158795 (WO, A1)
国際公開第2012/143522 (WO, A1)
国際公開第2007/026720 (WO, A1)
国際公開第2003/004497 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)