(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-525150
(P2024-525150A)
(43)公表日　令和6年7月10日(2024.7.10)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*487/04*	*(2006.01)*	C07D	487/04	140	4C086
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	C07D	487/04	CSP	4H045
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/28	ZNA	
A61P	*25/02*	*(2006.01)*	A61P	25/16		
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	25/02		

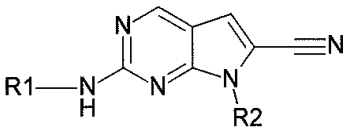
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全324頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-577130(P2023-577130)
(86)(22)出願日　令和4年6月14日(2022.6.14)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月18日(2024.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/066231
(87)国際公開番号　WO2022/263472
(87)国際公開日　令和4年12月22日(2022.12.22)
(31)優先権主張番号　21315095.6
(32)優先日　令和3年6月15日(2021.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　22315117.6
(32)優先日　令和4年6月2日(2022.6.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　504456798
サノフイ
ＳＡＮＯＦＩ
フランス国７５０１７パリ．　アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６
(74)代理人　100127926
弁理士　結田 純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林 則幸
(74)代理人　100216105
弁理士　守安 智
(72)発明者　パトリック・ベルナルデリ
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント
最終頁に続く

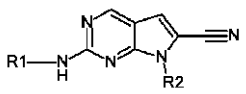
(54)【発明の名称】　置換ピロロ［２，３－Ｄ］ピリミジン類、それらの製造及びそれらの治療適用

(57)【要約】
【化１】



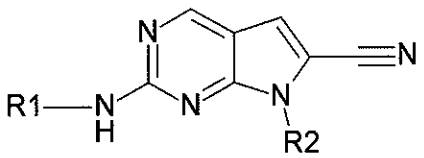
(I)

式中、Ｒ１及びＲ２は本明細書において定義される、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩が開示される。ＬＲＲＫ２の阻害剤として上記化合物を使用する方法、及び上記化合物を含む医薬組成物も開示される。これらの化合物は、パーキンソン病のような神経変性疾患において有用である。



(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】

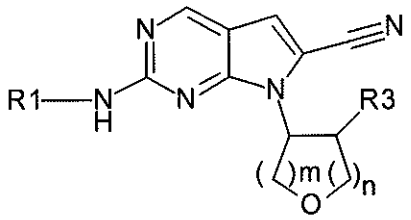


(I)

［式中：
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；そしてここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　重水素原子、
ｂ）　フッ素原子、
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして
Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択され、ここでＲ２により表される該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子を介して結合しており、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素で置換される］
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項２】
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；そしてここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　重水素原子、
ｂ）　フッ素原子、

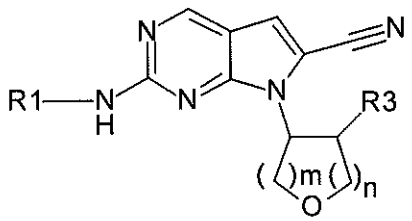
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換される；
請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項３】
Ｒ１は、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該フェニル基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｆ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｇ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｈ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｉ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｊ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換される；
請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項４】
式（Ｉａ）

【化２】



(Ia)

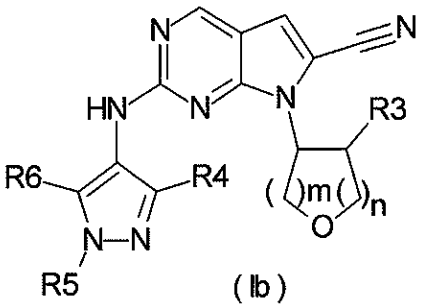
［式中：
Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基及び－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
ｍは、１、２又は３を表し；そして
ｎは０又は１を表す］；
を有する、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項５】
式（Ｉａ）
【化３】



(Ia)

［式中、
Ｒ１は、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該フェニル基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｆ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｇ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｈ）　－Ｏ－スピロ環基、

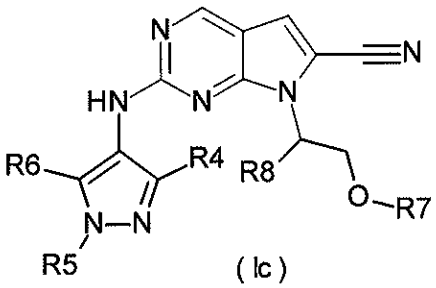
ｉ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｊ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；
ｍは１又は２を表し；そして
ｎは０又は１を表す］；
を有する請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項６】
式（Ｉｂ）
【化４】



［式中：
Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基及び－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択され；
ｍは１、２又は３を表し；そして
ｎは０又は１を表す］
を有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項７】

Ｒ３は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
Ｒ６は水素原子であり；
ｍは１又は２を表し；そして
ｎは０又は１を表す；
請求項６に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項８】
Ｒ３は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、並びに
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、並びに
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基
からなる群から選択され；
Ｒ６は水素原子であり；
ｍは１を表し；そして
ｎは１を表す；
請求項６に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項９】
Ｒ３は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基であり；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、並びに
ｂ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基
からなる群から選択され、
Ｒ５は、非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基であり；
Ｒ６は水素原子であり；
ｍは１を表し；そして
ｎは１を表す；
請求項６に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項１０】
式（Ｉｃ）

【化５】



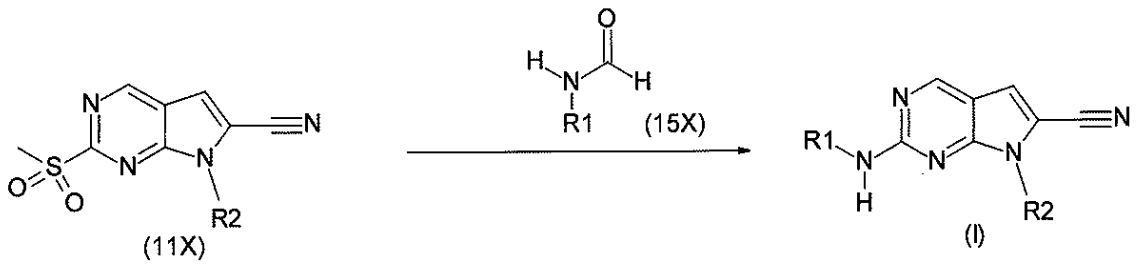
（Ic）

［式中：
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択され；
Ｒ７は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基であり；そして
Ｒ８は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基である］；
を有する、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩。
【請求項１１】
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，

３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；及び
２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項１２】
式（１１Ｘ）の化合物を式（１５Ｘ）の化合物と反応させること：

【化６】



［ここでＲ１及びＲ２は、請求項１において式（Ｉ）の化合物について定義されたとおりである］を含む、請求項１に記載の化合物を製造するための方法。

【請求項１３】

請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項１４】

神経変性疾患を処置するための方法であって、該処置を必要とする患者に、治療有効量の請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む、上記方法。

【請求項１５】

神経変性疾患は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

神経変性疾患はパーキンソン病である、請求項１４に記載の方法。

【請求項１７】

請求項１～１１のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むことを特徴とする薬剤。

【請求項１８】

神経変性疾患の処置における使用のための、請求項１～１１のいずれか１項に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項１９】

神経変性疾患は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される、請求項１８に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項２０】

神経変性疾患はパーキンソン病である、請求項１８に記載の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

置換ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン化合物、それらの製造方法、該化合物を含有する医薬組成物、さらにそれらの治療上の使用が本明細書において開示される。

【背景技術】

【０００２】

背景

パーキンソン病（ＰＤ）は、高齢化する人口の状況において、満たされていない特別な医学的必要性がある年齢依存性神経変性障害である。いくつかの遺伝子における変異はＰＤを系統群に分離する。とりわけ、７つのロイシンリッチリピートキナーゼ２（ＬＲＲＫ

２）変異は、ＰＤの常染色体優性形態に関連付けられる。ＬＲＲＫ２多型は、ゲノムワイド関連解析において孤発性ＰＤについての危険因子として同定された（非特許文献１）。ＬＲＲＫ２キャリアは、類似した臨床症状、疾患発症及び進行を孤発性患者と共有しており（非特許文献２）、ＬＲＲＫ２シグナル伝達経路がＬＲＲＫ２家族性及び孤発性遅発型ＰＤの両方の根底にあるプロセスの中心かもしれないということを示唆する。全ての病原性ＬＲＲＫ２変異、さらにはＰＤと遺伝的に関連付けられる別の標的であるＶＰＳ３５Ｄ６２０Ｎも、増加したＬＲＲＫ２キナーゼ活性を誘導する（非特許文献３；非特許文献４）。家族性ＰＤのほかに、増加したＬＲＲＫ２活性又はレベルが、特発性ＰＤ患者由来のヒト脳において報告された（非特許文献５）。これらの結果は、調節不全のＬＲＲＫ２キナーゼ活性が病態形成に寄与しているかもしれないという仮説を支持し、ＰＤのＬＲＲＫ２及び特発性形態の両方における異常ＬＲＲＫ２依存性シグナル伝達を遮断するＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤の治療可能性を示唆する（非特許文献６）。シヌクレイン凝集体の蓄積及びドパミン作動性ニューロンの喪失は、ＰＤの主要な特徴である。ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤処置後のこれらの表現型の遮断が、多数の報告で実証された（非特許文献７）。これらの結果は、強力な脳浸透性ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤がＰＤの処置に対して治療効力を有するという仮説を支持する。

【０００３】

相次ぐ証拠は、リソソーム活性の調節におけるＬＲＲＫ２の役割を示唆する（非特許文献８）。ピック病のようなリソソーム蓄積症のマーカーである増加したビス（モノアシルグリセロール）リン酸レベルが、ＬＲＲＫ２機能獲得型変異キャリア由来の体液において観察された（非特許文献９）。リソソームグルコセレブロシダーゼ（ＧＢＡ）変異は、ＰＤ発症の最大の危険因子である（ＧＢＡ－ＰＤ）。減少したグルコセレブロシダーゼ活性は、ＧＢＡ及びＬＲＲＫ２変異キャリア由来のニューロンにおいて報告された（非特許文献１０）。逆に、グルコセレブロシダーゼ活性及びレベルの正常化が、ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤を用いた処置の後にインビトロ及びインビボで達成され、ＧＢＡ－ＰＤのようなリソソーム蓄積病からの患者における潜在的利益を示唆した（非特許文献１１）。

【０００４】

ヒト脳における免疫蛍光実験は、ＬＲＲＫ２の神経原線維変化との共局在を示した（非特許文献１２）。さらに、ＬＲＲＫ２は微小管関連Ｔａｕをリン酸化すると報告され（非特許文献１３）、そしてＴａｕ過剰リン酸化が、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性化変異体トランスジェニックマウスにおいて観察された（非特許文献１４）。これらのデータは、ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤処置が、ピック病、進行性核上性麻痺及び前頭側頭型認知症のようなタウオパチー障害を処置する際に有用であるかもしれないということを示す。

【０００５】

ＬＲＲＫ２は脳グリア細胞において発現され、そして神経炎症の減弱が、様々なインビボモデルにおいてＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤処置の後に達成された（非特許文献１５）。神経炎症は、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症及び筋萎縮性側索硬化症のような神経変性疾患においてしばしば観察され；従ってＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤は、これらの病態の処置において有用性を有し得る。

【０００６】

特許文献１は、（ヘテロ）アリールアミン基で置換された、及びシアノ基で置換されたピロロピリミジン核を有する化合物を開示する。これらの化合物は、特定のプロテインキナーゼ、そして特にロイシンリッチリピートキナーゼ２（ＬＲＲＫ２）タンパク質を阻害する能力があり、そしてパーキンソン病のような神経変性疾患を含む障害を処置するために使用することが可能である。

【０００７】

特許文献２は、プロテインキナーゼ関連疾患を予防又は処置するための新規なピロロ－ピリミジン誘導体化合物を開示する。

【０００８】

特許文献３は、（ヘテロ）アリールアミノ基で置換された、及びシアノ基で置換された

ピロロピリミジン核を有する化合物を開示し、これはプロテインキナーゼ関連疾患、がん及び変性脳疾患を処置又は予防するために有利に使用され得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００９】

【特許文献１】ＷＯ２０１７１０６７７１

【特許文献２】ＵＳ２０２０２３９４７４

【特許文献３】ＷＯ２０２０１４９７１５

【非特許文献】

【００１０】

【非特許文献１】Ｊ．Ｈ．Ｋｌｕｓｓ、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ ２０１９

【非特許文献２】Ｈ．Ｔｏｍｉｙａｍａ、Ｈｕｍ．Ｍｏｖ．Ｄｉｓｏｒｄ．２００６

【非特許文献３】Ｍ．Ｓｔｅｇｅｒら、ｅＬｉｆｅ ２０１６

【非特許文献４】Ｒ、Ｍｉｒら、Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．２０１８

【非特許文献５】Ｒ．Ｄｉ Ｍａｉｏら、Ｓｃｉ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｍｅｄ．２０１８

【非特許文献６】Ａ．Ｂ．Ｗｅｓｔ Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．２０１７

【非特許文献７】Ｅ．Ｍ．Ｒｏｃｈａら、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．Ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ ２０１９

【非特許文献８】Ｊ．Ｓｃｈａｐａｎｓｋｙら、Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．ｏｆ Ｄｉｓｅａｓｅ ２０１８

【非特許文献９】Ｒ．Ｎ．Ａｌｃａｌａｙ、Ｍｏｖｅｍｅｎｔ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ、２０２０

【非特許文献１０】Ｄ．Ｙｓｓｅｌｓｔｅｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ ｃｏｍ．２０１９

【非特許文献１１】Ａ．Ｓａｎｙａｌら、Ｍｏｖ．Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ ２０２０

【非特許文献１２】Ｊ．Ｍｉｋｌｏｓｓｙ、Ｊ Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．２００６

【非特許文献１３】Ｆ．Ｋａｗａｋａｍｉら、ＰｌｏＳ Ｏｎｅ ２０１２

【非特許文献１４】Ｙ．Ｌｉら、Ｎａｔ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２００９

【非特許文献１５】Ｍ．Ｓ．Ｍｏｅｈｌｅら、Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０１２

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

良好な有効性を有するＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤を提供する必要がある。

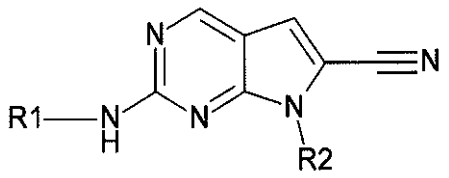
【課題を解決するための手段】

【００１２】

発明の要旨

一態様によれば、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

[式中：

Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基か

らなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；そしてここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は

ａ）　フッ素原子、

ｂ）　重水素原子、

ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、

ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、

ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、

ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基、もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、

ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、

ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、

ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに

ｋ）　アルキルスルホニル基

からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして

Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択され、ここでＲ２により表される該ヘテロシクロアルキル基は炭素原子を介して結合され、そして非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換される］；

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩が本明細書において開示される。

【００１３】

本開示の別の態様は、薬学的有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物である。

【００１４】

上記の式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、野生型及び変異ＬＲＲＫ２に対して阻害活性を示し、そして神経変性疾患の処置において有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１５】

記載

本明細書において使用されるように、以下の略語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする：

本明細書において使用されるように、用語「アルキル」は、鎖中に１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝の脂肪族炭化水素基を意味する。別の態様において、アルキルは鎖中に１～４個の炭素原子を有する。「低級アルキル」は、直鎖でも分枝でもよいアルキル鎖中に１～約３個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。分枝は、メチル、エチル又はプロピルのような１つ又はそれ以上の低級アルキル基が、直鎖アルキル鎖に結合していることを意味する。さらに、用語「（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）－アルキル」は、１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル基を示す。用語「（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル」は、１～３個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル基を示す。例となるアルキルとしては、メチル、エチル、ｉ－プロピル、ｔ－ブチルなどが挙げられる。

【００１６】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルアミノ」は、アルキルが本明細書において定義されるとおりであるアルキル－Ｎ（Ｈ）－を意味する。

【００１７】

本明細書において使用されるように、用語「ジアルキルアミノ」は、互いに独立した本明細書において定義されるとおりの２つの直鎖又は分枝アルキル基を有するアミノ基を意味する。用語「ジアルキルアミノ」は、例えば：ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノ、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－ｎ－プロピルアミノ、Ｎ－ｔ－ブチル－Ｎ－メチルアミノを含む。

【００１８】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルカルボニル」は、アルキルが本明細書において定義されるとおりであるアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－を意味する。例となるアルキルカルボニルとしては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル及びイソブチルカルボニルが挙げられる。

【００１９】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルオキシル」は、アルキルが本明細書において記載されるとおりであるアルキル－Ｏ－を意味する。アルキル－Ｏ－の例は、メトキシル、エトキシル、ｎ－プロポキシル、イソプロポキシル、ｎ－ブトキシル、イソブトキシル、ｓｅｃ－ブトキシル、ｔｅｒｔ－ブトキシルなどである。

【００２０】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルオキシルアルキル」は、互いに独立している本明細書において定義されるとおりの２つの直鎖又は分枝アルキル基を有するアルキル－Ｏ－アルキル－基を意味する。

【００２１】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルスルホニル」は、アルキルが本明細書において定義されるとおりであるアルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－を意味する。例となるアルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル及びイソブチルスルホニルが挙げられる。

【００２２】

本明細書において使用されるように、用語「アルキルスルホニルアルキル」は、アルキルが本明細書において定義されるとおりであるアルキル－Ｓ（＝Ｏ）２－アルキル－を意味する。

【００２３】

本明細書において使用されるように、用語「アリール」は、約５～約１０個の炭素原子の芳香族単環式又は二環式環系を意味する。例となるアリールとしてはフェニル及びナフチルが挙げられる。

【００２４】

本明細書において使用されるように、用語「シクロアルキル」は、３～６個の炭素原子の非芳香族単環式環系を意味する。（C_3－C_6）－シクロアルキルは、３、４、５又は６個の環炭素原子を有するシクロアルキルである。シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。

【００２５】

本明細書において使用されるように、用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されても、「ヘテロアリール基」のように他の用語とともに使用されても、２～１０個の炭素原子を含有し、かつ窒素、酸素、又は硫黄のようなヘテロ原子を１と４との間含有する環状芳香族基を意味する。このヘテロアリール基は単環式でも二環式でもよい。本明細書において使用されるように、用語「単環式ヘテロアリール」は、２～５個の炭素原子を含有し、かつ窒素、酸素、又は硫黄のようなヘテロ原子を１と３との間含有する環状芳香族基を意味する。単環式ヘテロアリール基の例として、限定されないが：ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、フラン、フラザン、インドール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチ

アゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピロール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，４－トリアジン、１，３，４－チアジアゾール、チアゾール、トリアゾール、チオフェンなどが挙げられ得る。

【００２６】

本明細書において使用されるように、用語「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも１個の炭素原子と、少なくとも１個の炭素以外のヘテロ原子、例えば窒素、酸素又は硫黄とを有する４員、５員、６員、又は７員の非芳香族単環式環系を意味する。ヘテロシクロアルキルの例としては、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イイソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジオキセパニル、ジチオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、ヘキサヒドロ－１，３，５－トリアジニル、トリオキサニル、トリチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、及びジアゼパニルが挙げられる。

【００２７】

本明細書において使用されるように、用語「オルト縮合した」は、２つの隣接した環が２つの隣接した原子を共通して有し、かつ第２の環系は分岐する炭素原子に対してアルファである環系を意味する。用語「オルト縮合したヘテロアリール」は、７～１０個の炭素原子を含み、かつ酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含む二環式環系を意味する。環の一方が単環式ヘテロアリールであり、かつ他方の環がアリール環又はヘテロシクロアルキル環である二環式環系環、又は両方の環が単環式ヘテロアリールである二環式環系が、オルト縮合したヘテロアリール基の定義の範囲内に含まれる。例としてはインドリル及びベンゾイミダゾリルが挙げられる。

【００２８】

本明細書において使用されるように、用語「スピロ環」又は「スピロ環式」は、両方の環が単一の原子を介して接続されたカルボゲニック（ｃａｒｂｏｇｅｎｉｃ）二環式環系を意味する。環はサイズ及び性質が異なっていても、サイズ及び性質が同じでもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、又はスピロデカンが挙げられる。スピロ環中の１つ又は両方の環は、別の炭素環式、複素環式、芳香族又はヘテロ芳香族の環に縮合していてもよい。スピロ環中の炭素原子の１個又はそれ以上は、ヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｓ、又はＰ）で置換され得る。C_5－C_{12}スピロ環は、５と１２個との間の炭素原子を含有するスピロ環である。炭素原子の１個又はそれ以上はヘテロ原子で置換され得る。

【００２９】

本明細書において使用されるように、用語「置換された」は、指定された部分の水素ラジカルが、特定の置換基のラジカルで置き換えられることを意味するが、ただし、その置換は、安定な又は化学的に実現可能な化合物を生じる。別段の注釈がなければ、置換基は任意の位置にあってよいが、ただし、それぞれの化合物は十分に安定であり、かつ薬学的に活性な化合物として適している。特定の基及び式Ｉの化合物が十分に安定であり、かつ薬学的に活性な化合物として適しているという要件は、一般に、式（Ｉ）の化合物における全ての基の定義に関して当てはまる。

【００３０】

本明細書において使用されるように、用語「１つ又はそれ以上の置換基」は、１から、利用可能な結合部位の数に基づいて可能な置換基の最大数までに等しい置換基の数を指すが、ただし、安定性及び化学的実現可能性の上記の条件を満たす。別段の指示がなければ、場合により置換された基は、基の置換可能な各位置に置換基を有し得、そして置換基は同じでも異なっていてもよい。

【００３１】

本明細書において使用されるように、用語「独立して」又は「独立して選択される」は、単一の化合物中の所定の変数の複数の場合について同じか又は異なる値が選択され得るということを意味する。

【００３２】

本明細書において使用されるように、用語「非置換」は、それぞれの基がいずれの特定の置換基も有していないことを示す。

【００３３】

本明細書において使用されるように、用語「薬学的に許容しうる塩」は、式（Ｉ）の化合物の、比較的非毒性の、無機及び有機酸付加塩、及び塩基付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終単離及び精製の間にインサイチュで製造され得る。

【００３４】

式（Ｉ）の化合物が１つ又はそれ以上の酸性又は塩基性基、例えば塩基性複素環式基を含む場合、対応する生理学的又は毒物学的に許容しうる塩、特に薬学的に許容しうる塩も本開示に含まれる。従って、式（Ｉ）の化合物は、酸性基上で脱プロトン化され得、そして例えばアルカリ金属塩又はアンモニウム塩として使用され得る。少なくとも１つの塩基性基を含む式（Ｉ）の化合物は、例えば無機酸及び有機酸との薬学的に許容しうる塩の形態で、それらの酸付加塩の形態で製造されそして使用され得る。一般に、通常の手順に従って溶媒又は希釈剤中の酸又は塩基との反応により、式（Ｉ）の酸性及び塩基性化合物から塩を製造することができる。式（Ｉ）の化合物が分子中に酸性基及び塩基性基を同時に含有する場合、本開示は、上述の塩形態に加えて分子内塩（ベタイン、双性イオン）も含む。本開示はまた、低い生理学的忍容性のために、医薬としての使用に直接は適していないが、例えばアニオン交換又はカチオン交換を用いる、化学反応又は生理学的に許容しうる塩の製造のための中間体として適している式（Ｉ）のの化合物の全ての塩を含む。

【００３５】

本明細書において使用されるように、用語「薬学的に許容しうる賦形剤」は、医薬組成物、すなわち患者に投与することができる投薬形態の形成を可能にするために、本開示の化合物と混合される非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバント、又は他の材料を指す。これらの賦形剤は、医薬形態及び所望の投与方法に従って、当業者に公知の通常の賦形剤から選択される。

【００３６】

本明細書において使用されるように、用語「薬学的有効量」又は「治療有効量」は、所望の治療効果を生じる際に有効な本開示に従う化合物／組成物の量を意味する。

【００３７】

本明細書において使用されるように、用語「処置すること」又は「処置」は、疾患の進行を停止させ、減速させ、又は減少させること；その生物学的徴候及び／又は臨床症状の退縮を引き起こすこと；すなわち、少なくとも１つの症状の重症度又は頻度を減少させることにより、少なくとも１つの症状のさらなる進行又は悪化を阻害することを意味する。

【００３８】

本明細書において使用されるように、用語「患者」は疾患に罹患しているヒトを指す。

【００３９】

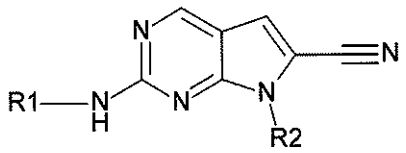
本明細書において使用されるように、用語「式（Ｉ）の化合物」、及び等価な表現は、状況が許す場合、式（Ｉ）のラセミ化合物、並びにそれらの鏡像異性体、エピマー、ジアステレオマー、幾何異性体、互変異性体及びそれらの混合物を含むことを意図される。

【００４０】

本明細書において使用されるように、用語「異性体」は、同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列、又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物を指す。用語「異性体１」及び「異性体２」は、既知の絶対配置の異性体に割り当てられ得るか、又は未知の絶対配置の立体異性体を記載するために使用され得る。従って、用語「異性体１」及び「異性体２」の使用は、両方の異性体の絶対配置が知られていることを示すとは解釈されるべきではない。用語「異性体混合物」は異性体の混合物を指す。

【００４１】
本明細書において使用されるように、用語「立体異性体」は、それらの原子の空間配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体について使用される一般的な用語である。用語「ジアステレオマー」は、互いの鏡像ではない立体異性体を指し、そして用語「鏡像異性体」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を指す。その不斉中心の絶対配置により鏡像異性体を特徴づけることができ、そしてＣａｈｎ、Ｉｎｇｏｌｄ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－優先順位付け規則により、又は分子の偏光面の回転させ方により記載され、そして右旋性又は左旋性（すなわち、それぞれ（＋）又は（－）－異性体）と指定される。キラル化合物は、いずれかの個々の鏡像異性体、個々のジアステレオマーとして又はそれらの混合物として存在し得る。等しい比率の鏡像異性体を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。任意の比率のジアステレオマーを含有する混合物は、「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる。環系中に２つのキラル中心を有する化合物については、「ｔｒａｎｓ」はキラル中心の置換基（水素以外）が環の反対側にあることを指し；「ｃｉｓ」は、キラル中心の置換基が環の同じ側にあることを指す。「ラセミｔｒａｎｓ」は、等しい比率の２つのｔｒａｎｓ鏡像異性体を指し、そして「ラセミｃｉｓ」は等しい比率の２つのｃｉｓ鏡像異性体を指す。ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別結晶のような、当業者に周知の方法により、それらの物理的化学的差異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。鏡像異性体はまた、キラルクロマトグラフィー技術を使用して直接分離され得、又は酵素法を使用して間接的に分離され得る。当然のことながら、全てのこのような異性体及び任意の比率のそれらの混合物は、本開示の範囲内に包含される。

【００４２】
式（Ｉ）：
【化２】



(I)

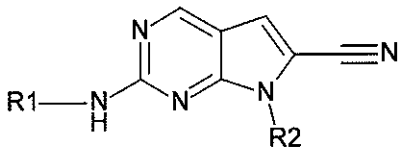
［式中：
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；そしてここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　重水素原子、
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基、もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）

－アルキル基、もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして
Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択され、ここでＲ２により表される該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩が本明細書において提供される。

【００４３】

式（Ｉ）：

【化３】



(I)

［式中：
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；そしてここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　重水素原子、
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして

Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択され、ここでＲ２により表される該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩が本明細書において提供される。

【００４４】

一実施形態は、式（Ｉ）、［式中

Ｒ１は、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は

ａ）　フッ素原子、

ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、

ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基，

ｅ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、

ｆ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基

ｇ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、

ｈ）　－Ｏ－スピロ環基、

ｉ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び

ｊ）　アルキルスルホニル基

からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして

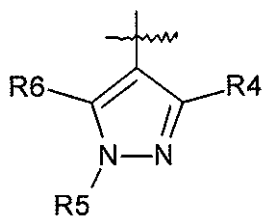
Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択され、ここでＲ２により表される該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換される］；の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００４５】

一実施形態は、式（Ｉ）、［式中、

Ｒ１は、置換又は非置換のフェニル基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基、及び

【化４】



基からなる群から選択され；
ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；

Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及びヘテロシクロアルキル基からなる群から選択

され、ここで該ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換され；

Ｒ４は、

ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、

ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基，

ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに

ｄ）　－Ｏ－スピロ環基

からなる群から選択され；

Ｒ５は、

ａ）　水素原子、

ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、

ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、

ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び

ｆ）　アルキルスルホニル基

からなる群から選択され；そして

Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；

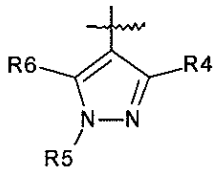
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００４６】

一実施形態は、式（Ｉ）、［式中、

Ｒ１は、

【化５】

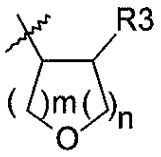


基であり；

【００４７】

Ｒ２は、アルキルオキシルアルキル基及び

【化６】



基からなる群から選択され；
ここでＲ３は、水素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
ｍは１、２又は３を表し；
ｎは０又は１を表し；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基，
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

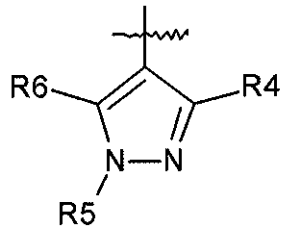
【００４８】

一実施形態は、式（Ｉ）、［式中、
Ｒ１は、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該フェニル基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　重水素原子，
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、ヒドロキシ基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基

で置換されたＯヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　Ｏスピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；そして
Ｒ２は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換されたヘテロシクロアルキル基である］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

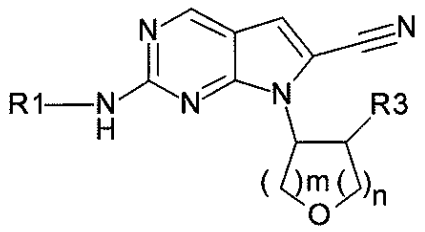
【００４９】

一実施形態は、式（Ｉ）、［式中、
Ｒ１は、
【化７】



基であり；
Ｒ２は、炭素原子を介して結合され、かつ非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基もしくは１つもしくはそれ以上のフッ素原子で置換されたヘテロシクロアルキル基であり；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたＯシクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたＯヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　Ｏスピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、及び
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

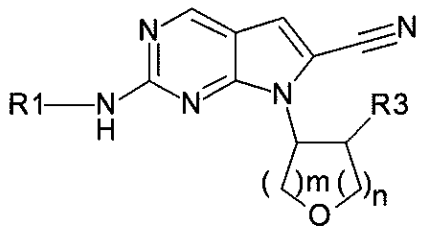
【００５０】
一実施形態は、式（Ｉａ）
【化８】



(Ia)

［式中：
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　重水素原子、
ｂ）　フッ素原子、
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、もしくはアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；
Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
ｍは１、２又は３を表し；そして
ｎは０又は１を表す］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。
【００５１】
一実施形態は、式（Ｉａ）

【化９】



(Ia)

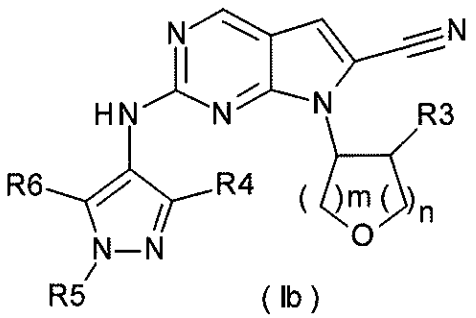
［式中：
Ｒ１は、アリール基、オルト縮合した二環式ヘテロアリール基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該オルト縮合した二環式ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換され；該アリール基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　重水素原子、
ｂ）　フッ素原子、
ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、もしくはアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｆ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｇ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｈ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｉ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｊ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｋ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；
Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
ｍは１、２又は３を表し；そして
ｎは０又は１を表す］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。
【００５２】
一実施形態は、式（Ｉａ）、［式中、
Ｒ１は、フェニル基及びヘテロアリール基からなる群から選択され、ここで該フェニル基及びヘテロアリール基は、非置換であるか、又は
ａ）　フッ素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｆ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基
ｇ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
ｈ）　－Ｏ－スピロ環基、
ｉ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｊ）　アルキルスルホニル基
からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換され；
ｍは１又は２を表し；そして
ｎは０又は１を表す］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００５３】

一実施形態は、式（Ｉｂ）

【化１０】



（Ib）

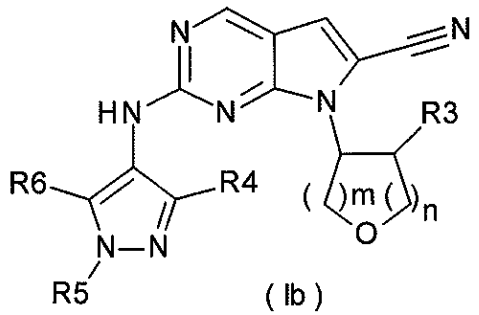
［式中：
Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
ｍは１、２又は３を表し；
ｎは０又は１を表し；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、ア

ルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
　ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
　ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択された１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
　ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
　ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
　Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００５４】

一実施形態は、式（Ｉｂ）

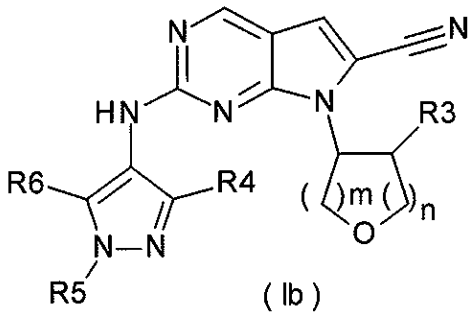
【化１１】



（Ib）

［式中：
　Ｒ３は、水素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
　Ｒ４は、
　ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
　ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
　ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
　ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
　ｍは１、２又は３を表し；
　ｎは０又は１を表し；
　Ｒ５は、
　ａ）　水素原子、
　ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
　ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
　ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、

ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。
【００５５】
一実施形態は、式（Ｉｂ）
【化１２】

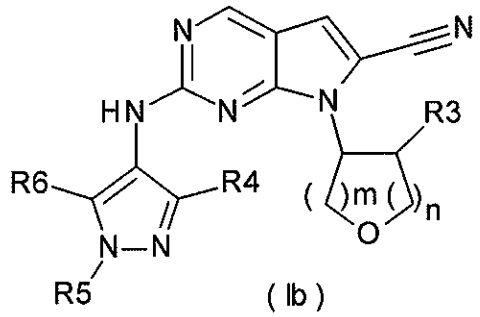


(Ib)

［式中：
Ｒ３は、－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基及び－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
ｍは１又は２を表し；
ｎは０又は１を表し；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ１－Ｃ３）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
Ｒ６は水素原子である］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。
【００５６】

一実施形態は、式（Ｉｂ）

【化１３】



（Ib）

［式中：

Ｒ３は、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基及び－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基からなる群から選択され；

Ｒ４は、

ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、

ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、並びに

ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基

からなる群から選択され；

ｍは１を表し；

ｎは１を表し；

Ｒ５は、

ａ）非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、ヒドロキシ基もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、

ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基

からなる群から選択され；そして

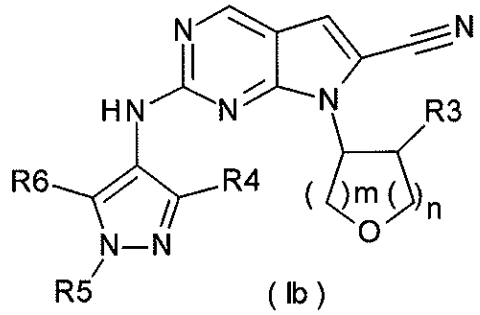
Ｒ６は水素原子である］；

の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００５７】

一実施形態は、式（Ｉｂ）

【化１４】



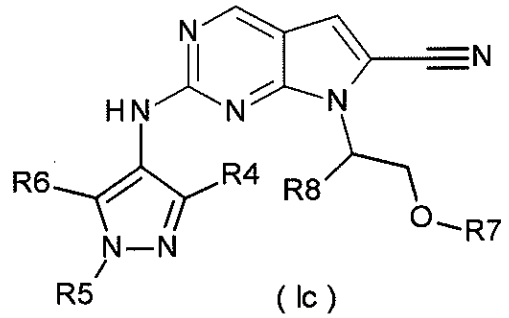
（Ib）

［式中：
Ｒ３は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基であり；
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｂ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、
からなる群から選択され、そして
ｍは１を表し；
ｎは１を表し；
Ｒ５は、非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基であり、そして
Ｒ６は水素原子である］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００５８】

一実施形態は、式（Ｉｃ）

【化１５】

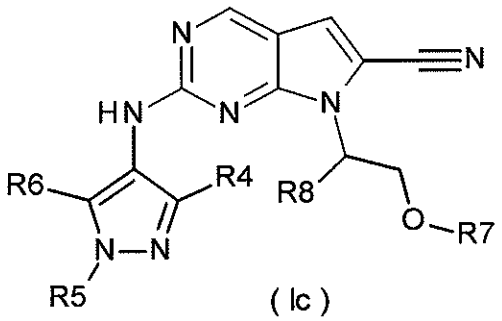


（Ic）

［式中：
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基

で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基もしくはヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択され；
Ｒ７は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基であり；そして
Ｒ８は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基である］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００５９】
一実施形態は、式（Ｉｃ）
【化１６】



（Ic）

［式中：
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
ａ）　水素原子、
ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、

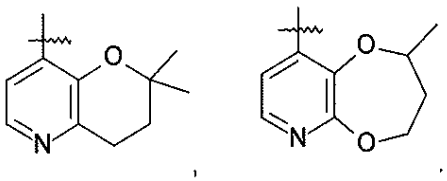
ｃ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子もしくは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたシクロアルキル基、
ｄ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基、
ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択され；
Ｒ７は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基であり；そして
Ｒ８は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基である］；
の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００６０】
一実施形態は、Ｒ１が置換又は非置換アリール基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６１】
一実施形態は、Ｒ１が置換又は非置換フェニル基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６２】
一実施形態は、Ｒ１が、非置換であるか又は１つもしくはそれ以上の－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基で置換されたオルト縮合した二環式ヘテロアリール基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

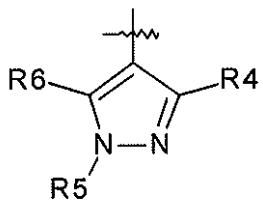
【００６３】
一実施形態は、Ｒ１が、以下のリスト：
【化１７】



から選択されるオルト縮合した二環式ヘテロアリール基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６４】
一実施形態は、Ｒ１が、置換又は非置換ヘテロアリール基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６５】
一実施形態は、Ｒ１が、
【化１８】



基［式中：
Ｒ４は、
ａ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基、
ｂ）　非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）

－アルキルもしくはヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基、
　ｃ）　非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、アルキルカルボニル基、及びヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基、並びに
　ｄ）　－Ｏ－スピロ環基
からなる群から選択され；
Ｒ５は、
　ａ）　水素原子、
　ｂ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基、及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基、
　ｃ）　非置換であるか、又はヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基、
　ｄ）　ヘテロシクロアルキル基、
　ｅ）　アルキルスルホニルアルキル基、並びに
　ｆ）　アルキルスルホニル基
からなる群から選択され；そして
Ｒ６は、水素原子及び重水素原子からなる群から選択される］；
を表す、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００６６】

一実施形態は、Ｒ２がアルキルオキシルアルキル基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

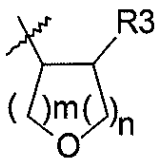
【００６７】

一実施形態は、Ｒ２がヘテロシクロアルキル基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６８】

一実施形態は、Ｒ２が

【化１９】

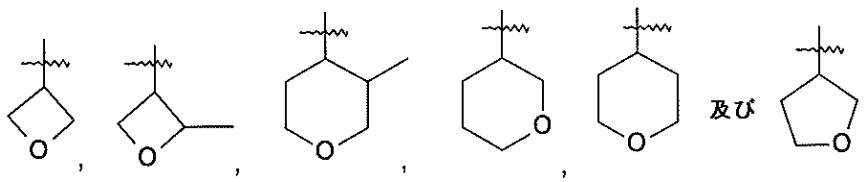


基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００６９】

一実施形態は、Ｒ２が、以下のリスト：

【化２０】



から選択されるヘテロシクロアルキル基を表す、式（Ｉ）の化合物である。

【００７０】

一実施形態は、Ｒ３が水素原子を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７１】

一実施形態は、Ｒ３が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキル基を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７２】

一実施形態は、Ｒ３が－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）－アルキルオキシル基を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７３】

一実施形態は、ｍが１を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７４】

一実施形態は、ｍが２を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７５】

一実施形態は、ｍが３を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７６】

一実施形態は、ｎが０を表す、式（Ｉａ）の化合物である。

【００７７】

一実施形態は、ｎが１を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００７８】

一実施形態は、Ｒ４が、非置換であるか、又はヒドロキシ基及びフッ素原子からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキルオキシル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００７９】

一実施形態は、Ｒ４が、非置換であるか、又は１つもしくはそれ以上のフッ素原子、もしくは低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された－Ｏ－シクロアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８０】

一実施形態は、Ｒ４が、非置換であるか、又はアルキル基、アルキルオキシル基、及びアルキルカルボニル基、ヒドロキシ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換された－Ｏ－ヘテロシクロアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

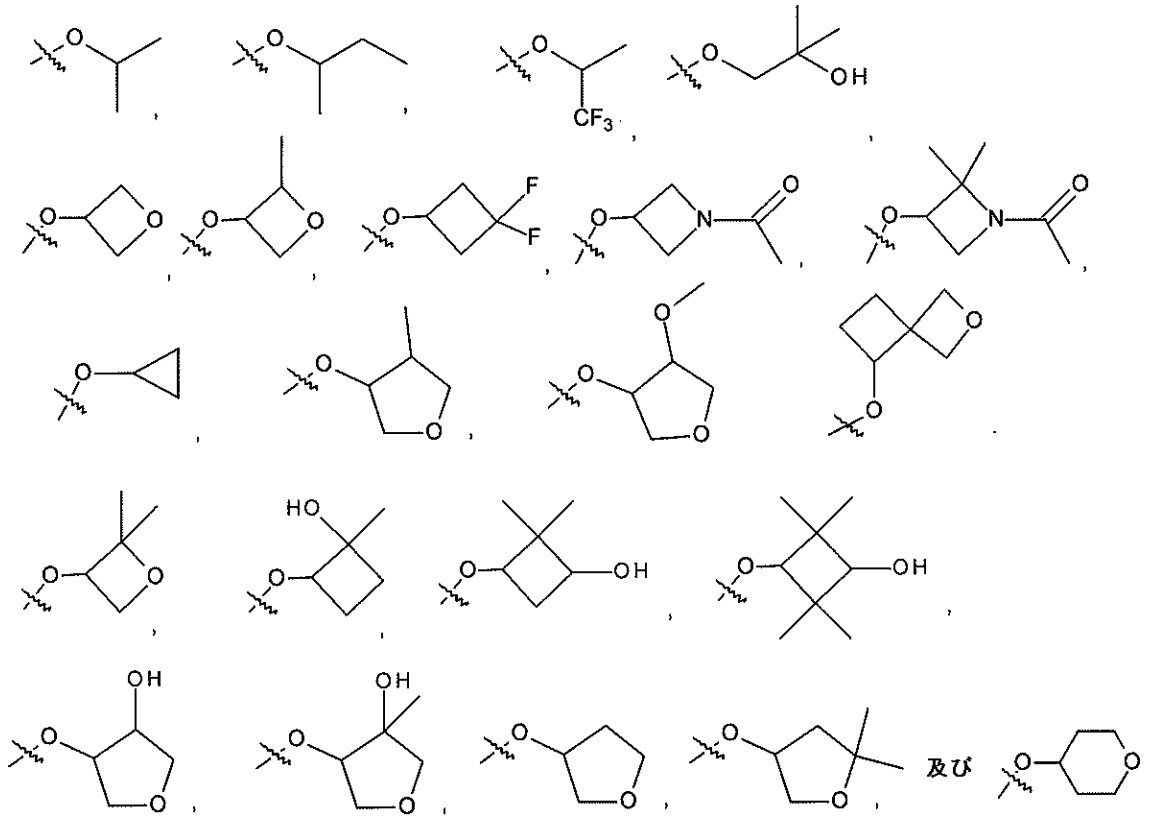
【００８１】

一実施形態は、Ｒ４が－Ｏ－スピロ環基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８２】

一実施形態は、Ｒ４が、以下のリスト：

【化２１】



から選択される基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８３】

一実施形態は、Ｒ５が水素原子を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８４】

一実施形態は、Ｒ５が、非置換であるか、又はヒドロキシ基、フッ素原子、重水素原子、シアノ基、アルキルオキシル基、アルキルアミノ基及びジアルキルアミノ基からなる群から独立して選択される１つもしくはそれ以上の置換基で置換されたアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８５】

一実施形態は、Ｒ５が、非置換であるか、又はヒドロキシ基で置換されたシクロアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８６】

一実施形態は、Ｒ５がヘテロシクロアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８７】

一実施形態は、Ｒ５がアルキルスルホニルアルキル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

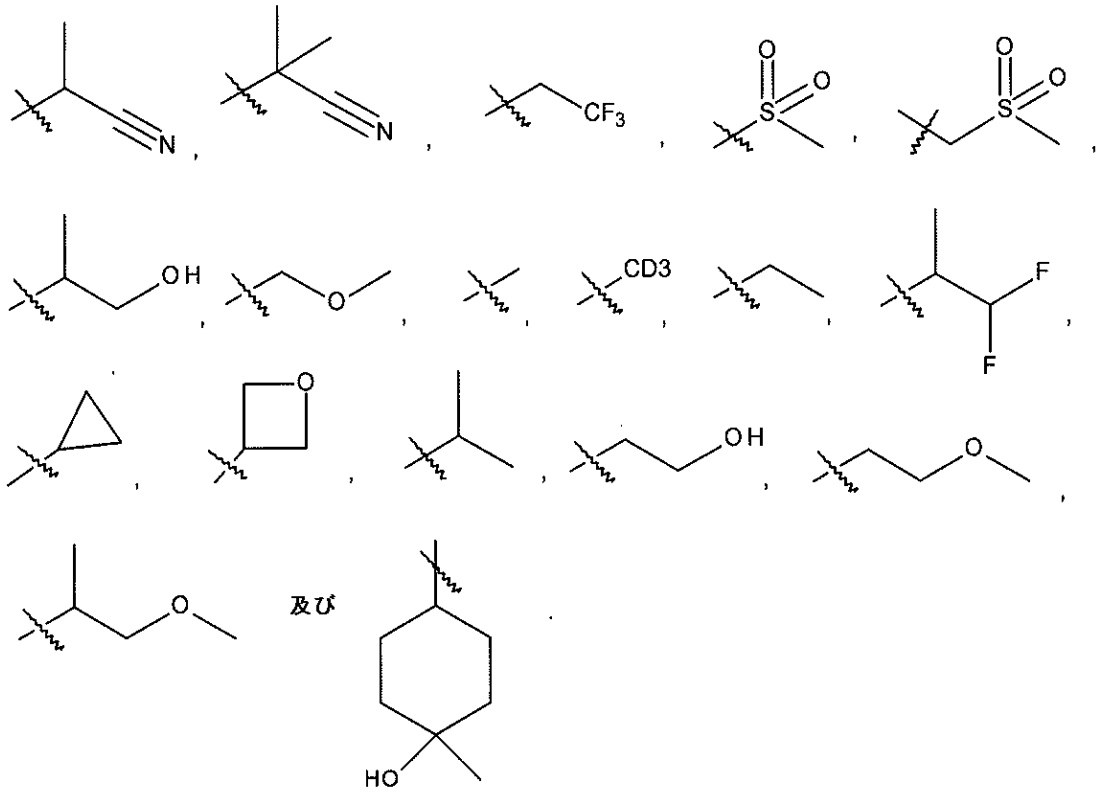
【００８８】

一実施形態は、Ｒ５がアルキルスルホニル基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００８９】

一実施形態は、Ｒ５が、以下のリスト：

【化２２】



から選択される基を表す、式（Ｉｂ）の化合物である。

【００９０】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は：

２－［［３－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－メチル－３－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－メチル－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－メチル－３－［（ｔｒａｎｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－［［１－（２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル）－３－（オキセタン－３－イ

ルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－［２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－（２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［３－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［３－［（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－（メチルスルホニルメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－

カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（ｃｉｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチルスルホニル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－エチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－（メトキシメチル）－３－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－メチル－３－［（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－７－イル）オキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ア

ミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－８－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキ

シ）フェニル）アミノ）－７－（（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（ｃｉｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（ｔｒａｎｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｔｒａｎｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（２Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル］－２－［［３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－（メチルスルホニルメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロ

フラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
ｃｉｓ－２－（（１－（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
ｔｒａｎｓ－２－（（１－（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
ｃｉｓ－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
ｔｒａｎｓ－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メ

チルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテト

ラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（ｔｒａｎｓ－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ

）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｃｉｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（異性体１）；
２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（異性体２）；
２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（ｃｉｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－

カルボニトリル；
２－（（３－（ｃｉｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（ｔｒａｎｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｃｉｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｔｒａｎｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；及び
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
又はその薬学的に許容しうる塩からなる群から選択される。

【００９１】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は：
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－

イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；

２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｃｉｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；及び
２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
又はその薬学的に許容しうる塩からなる群から選択される。

【００９２】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は：
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキ

シ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；及び
２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；
又はその薬学的に許容しうる塩からなる群から選択される。
【００９３】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９４】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９５】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９６】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９７】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９８】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【００９９】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１００】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０１】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０２】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－

３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０３】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０４】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０５】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０６】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０７】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０８】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１０９】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１１０】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１１１】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１１２】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１３】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１４】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１５】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１６】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（ｃｉｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１７】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１８】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１１９】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。
【０１２０】
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－

３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２１】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２２】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２３】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２４】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２５】

一実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル；又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１２６】

式（Ｉ）の化合物は、１つ又はそれ以上の不斉炭素原子を含み得る。従ってそれらは、鏡像異性体又はジアステレオマーの形態で存在し得る。これらの鏡像異性体及びジアステレオマー、並びにラセミ混合物を含むそれらの混合物も、本明細書において提供される。

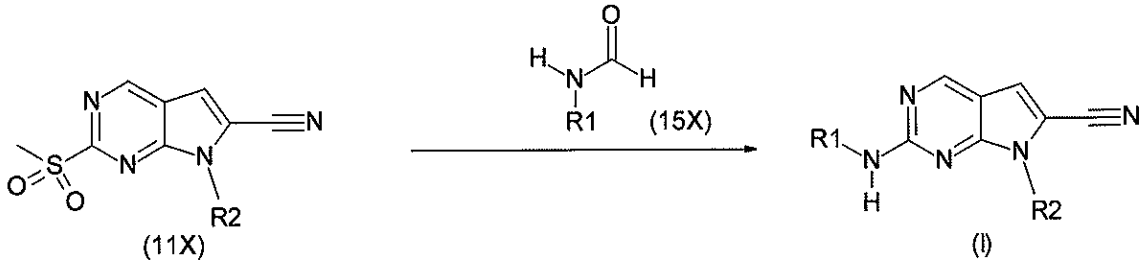
【０１２７】

式（Ｉ）の化合物のいくつかは、塩基の形態又は酸付加塩の形態で存在し得る。このような付加塩は、本開示の一部を形成する。これらの塩は、薬学的に許容しうる酸を用いて有利に製造されるが、例えば、式（Ｉ）のの化合物の精製又は単離のために有用な他の酸の塩も、本開示の一部を形成する。

【０１２８】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物を製造するための方法であり、該方法は、式（１１Ｘ）の化合物を式（１５Ｘ）の化合物と反応させることを含む：

【化２３】



式中、Ｒ１及びＲ２は、式（Ｉ）の化合物について本明細書において定義されたとおりである。

【０１２９】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物である。

【０１３０】

別の実施形態は、活性成分としての有効用量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物である。

【０１３１】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１３２】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１３３】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１３４】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１３５】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１３６】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１３７】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１３８】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１３９】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１４０】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１４１】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１４２】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１４３】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。
【０１４４】
一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容し

うる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１４５】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩と、薬学的に許容しうる賦形剤とを含む医薬組成物であり、ここで式（Ｉ）の化合物は、２－［［３－（シクロプロポキシ）－１－（メトキシメチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルである。

【０１４６】

一実施形態は、神経変性疾患からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための方法であり、該方法は、該処置を必要とする患者に治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む。

【０１４７】

一実施形態は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される神経変性疾患を処置するための方法であり、該方法は、該処置を必要とする患者に治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む。

【０１４８】

一実施形態は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、及びレビー小体認知症からなる群から選択される神経変性疾患を処置するための方法であり、該方法は、該処置を必要とする患者に治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む。

【０１４９】

一実施形態は、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択されるタウオパチー障害を処置するための方法であり、該方法は、該処置を必要とする患者に治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を投与することを含む。

【０１５０】

一実施形態は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、パーキンソン病を処置する方法である。

【０１５１】

一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩を含むことを特徴とする薬剤である。

【０１５２】

一実施形態は、神経変性疾患からなる群から選択される疾患又は障害の処置における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１５３】

一実施形態は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、レビー小体認知症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される神経変性疾患の処置における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１５４】

一実施形態は、パーキンソン病、多発性硬化症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、及びレビー小体認知症からなる群から選択される神経変性疾患の処置における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１５５】

一実施形態は、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選

択されるタウオパチー障害の処置における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１５６】

一実施形態は、パーキンソン病の処置における使用のための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【０１５７】

一般的手順：

合成において使用される出発物質及び溶媒を、ＡＢＣＲ、Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｃｒｏｓ、Ａｐｏｌｌｏ、Ｆｌｕｋａ、Ｎｅｔｃｈｅｍ、Ｌａｎｃａｓｔｅｒなどのような化学供給業者から入手した。

【０１５８】

通常は、粗生成物をカラムクロマトグラフィー又はフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【０１５９】

本明細書における式（Ｉ）の化合物は、以下の反応スキーム及び実施例において概説される方法により製造することができる。

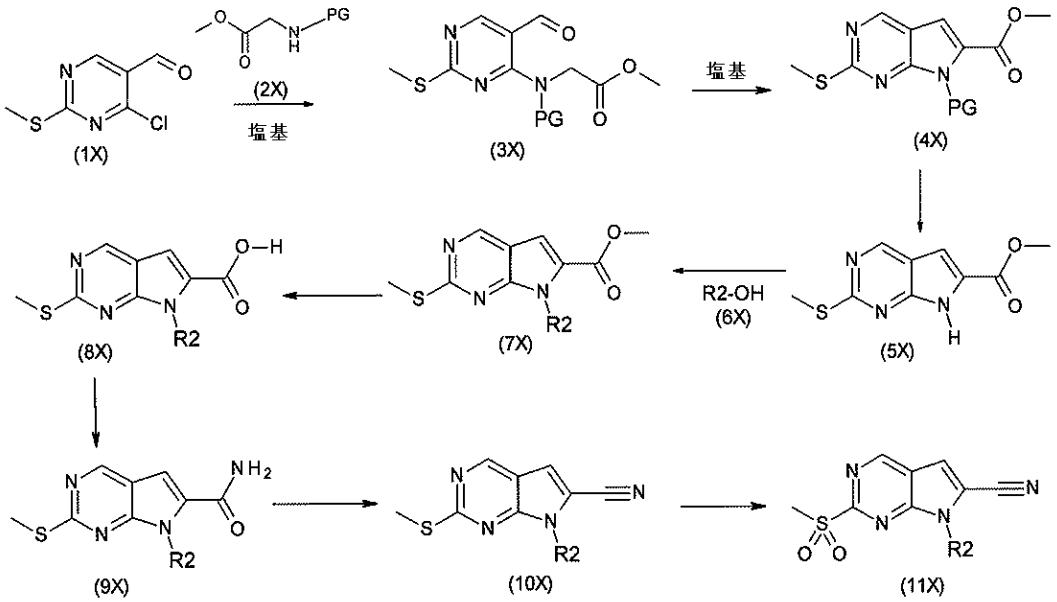
【０１６０】

式（１１Ｘ）の化合物の製造を、スキーム１に従って行うことができる。

【０１６１】

スキーム１

【化２４】



【０１６２】

トリエチルアミンのような塩基の存在下でＤＣＭ又はＴＨＦのような極性非プロトン性溶媒中にて、保護されたグリシンメチルエステル（２Ｘ）と反応させることにより、市販の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド（１Ｘ）を誘導体（３Ｘ）に変換することができる。ＤＢＵのような有機塩基、又は水素化ナトリウムのような無機塩基の存在下でアセトニトリル、ＤＭＦ又はＴＨＦのような極性非プロトン性溶媒中にて誘導体（３Ｘ）を環化反応にかけて化合物（４Ｘ）を得た。当業者に公知の方法に従って保護基を除去して誘導体（５Ｘ）を得ることができる。

【０１６３】

ジアゾジカルボキシラート（ＤＩＡＤ又はＤＥＡＤ）及びトリフェニルホスフィンの存在下でＴＨＦのような極性非プロトン性溶媒中にて、周囲温度から６０℃の間の温度での

化合物（５Ｘ）の式（６Ｘ）のアルコールＲ２－ＯＨとのＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応、続いてＮａＯＨ又はＬｉＯＨのような水酸化物源を用いたエステル（７Ｘ）の加水分解により、カルボン酸（８Ｘ）［ここでＲ２は上で定義されたとおりである］を得る。ＣＤＩ、ＨＡＴＵ、ＨＢＴＵのようなカップリング剤の存在下にてＤＭＦのような溶媒中でカルボン酸（８Ｘ）をNH_4OHと反応させて、アミド（９Ｘ）を得る。ＤＢＵの存在下にてＤＣＭのような溶媒中でオキシ塩化リン又はエチルホスホロジクロリダートを使用するか、又はトリエチルアミンの存在下でＴＨＦのような溶媒中にてトリフルオロ酢酸無水物を使用するか、又はＴ３Ｐのようなプロパンホスホン酸無水物を使用して、カルボキサミド（９Ｘ）の脱水によりニトリル誘導体（１０Ｘ）を得ることができる。最後に、３－クロロ過安息香酸、過酸化水素水溶液、過ホウ酸ナトリウム四水和物又は臭素酸ナトリウム又はオキソンのような酸化剤を用いる硫黄の酸化により誘導体（１１Ｘ）を得る。

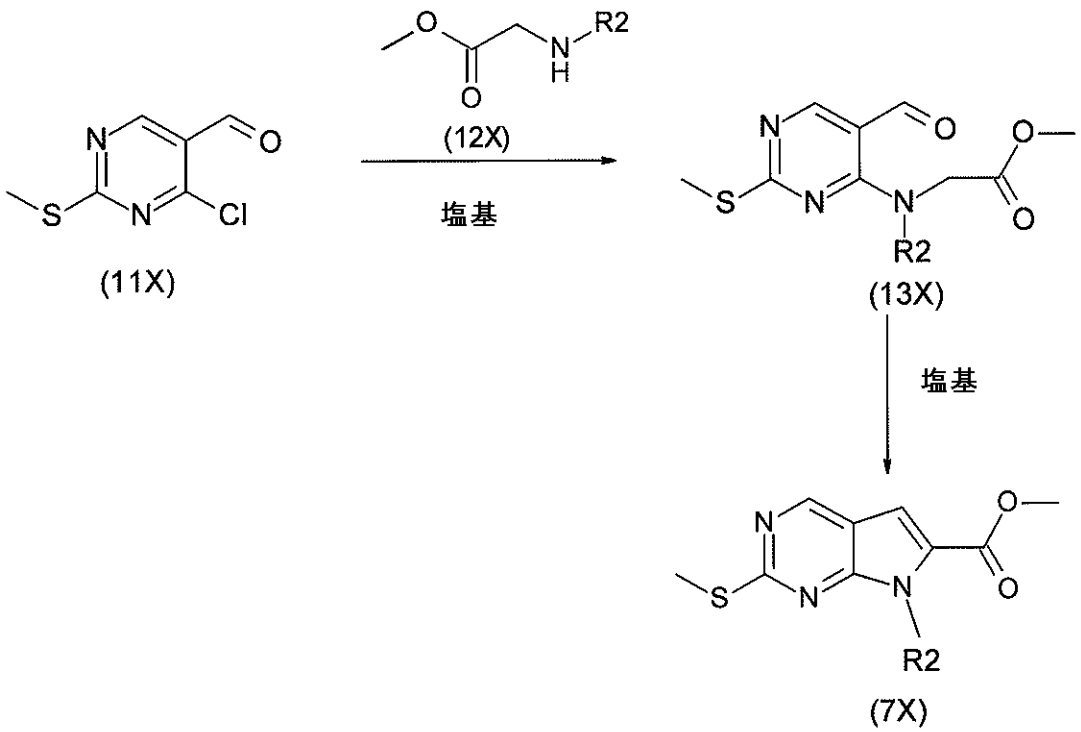
【０１６４】

式（７Ｘ）の化合物の製造は、スキーム２［ここでＲ２は上で定義されたとおりである］に従って行うこともできる。

【０１６５】

スキーム２

【化２５】



【０１６６】

市販の４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド（１１Ｘ）を、トリエチルアミンのような塩基の存在下でＤＣＭ又はＴＨＦのような極性非プロトン性溶媒中にて式（１２Ｘ）の置換グリシンメチルエステルと反応させることにより、化合物（１３Ｘ）［ここでＲ２は上で定義されたとおりである］に変換することができる。 ＤＢＵのような有機塩基、又は水素化ナトリウムのような無機塩基の存在下でアセトニトリル、ＤＭＦ又はＴＨＦのような極性非プロトン性溶媒中での化合物（１３Ｘ）の環化により化合物（７Ｘ）を得る。

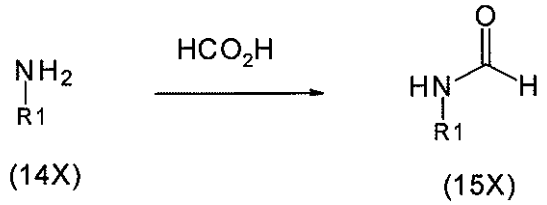
【０１６７】

式（１５Ｘ）の化合物の製造を、スキーム３に従って行うことができる。

【０１６８】

スキーム３

【化２６】



(14X) (15X)

【０１６９】

式（１５Ｘ）［ここでＲ１は上で定義されたとおりである］の化合物を、化合物（１４Ｘ）から、場合により無水酢酸の存在下で、０℃と周囲温度との間の温度でギ酸と反応させることにより製造することができる。式（１４Ｘ）の化合物の大部分は、当業者に公知の方法に従って製造され得る。

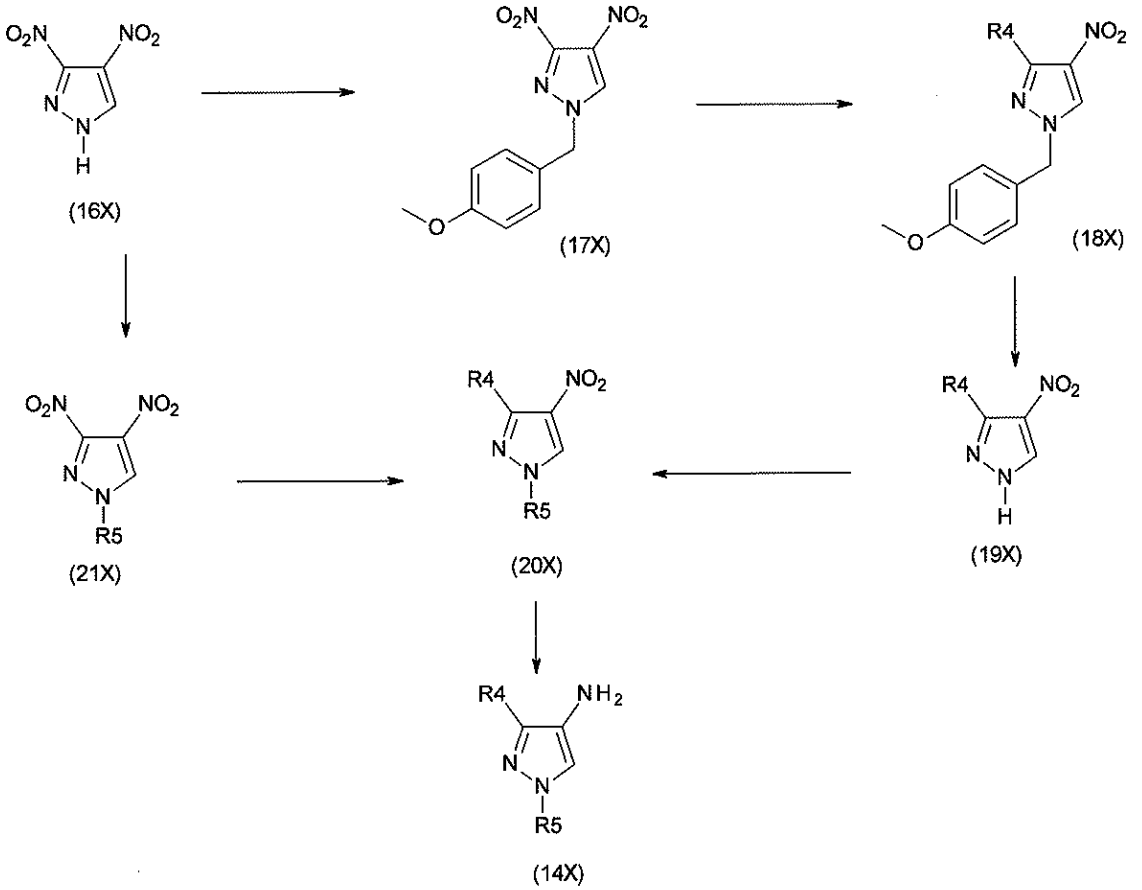
【０１７０】

以下のスキーム（スキーム４）は、Ｒ１が置換ピラゾールである式（１４Ｘ）の化合物を製造するためのプロセスを提供する。

【０１７１】

スキーム４

【化２７】



【０１７２】

一般式（１４Ｘ）［ここでＲ４はアルキルオキシル基であり、そしてＲ５は、本明細書において上記の式（Ｉｂ）の化合物において定義される］のピラゾールを、市販の３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１６Ｘ）から合成することができる。ハロゲン化物Ｒ５Ｘ［ここでＸはＣｌ、Ｂｒ又はＩである］、又はメシラート（Ｒ’＝CH_3）、トシラー

ト（Ｒ’＝ＰｈＭｅ）、トリフラート（Ｒ’＝CF_3）又はノナフラート（Ｒ’＝$CF_2CF_2CF_2CF_3$）のようなスルホナートＲ５ＯＳＯ$_2$Ｒ’を用いて、炭酸カリウム又は炭酸セシウム又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、ＤＭＦ、ＮＭＰ又はＤＭＳＯのような極性非プロトン性溶媒中にて、周囲温度と８０℃との間の温度で、ピラゾール（１６Ｘ）をアルキル化して化合物（２１Ｘ）とすることができる。あるいは、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$及びピリジン又は４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジンのような塩基の存在下で、ジクロロメタン又は１，２－ジクロロエタンのような非プロトン性溶媒中にて還流させてボロン酸Ｒ５Ｂ（ＯＨ）$_2$と反応させることにより、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１６Ｘ）をチャン・ラムカップリングを介してピラゾール（２１Ｘ）に変換することができる。Ｒ５がアルキルスルホニル基である場合、トリエチルアミンのような塩基の存在下でジクロロメタンのような非プロトン性溶媒中にて０℃と周囲温度との間の温度で塩化スルホニルを用いてピラゾール（１６Ｘ）をスルホニル化することができる。

【０１７３】

炭酸カリウム、炭酸セシウム、又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、ＤＭＦ、ＮＭＰ、又はＤＭＳＯのような極性非プロトン性溶媒中にて、周囲温度と８０℃との間の温度で、ジニトロ－ピラゾール（２１Ｘ）をアルコールＲ４Ｈで処理して化合物（２０Ｘ）を得ることができる。

【０１７４】

あるいは、４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１６Ｘ）を、アルキル化条件下でパラ－メトキシベンジル基で保護して化合物（１７Ｘ）とすることができる。得られた保護されたピラゾール（１７Ｘ）を、（２１Ｘ）から（２０Ｘ）への変換と同様にして、式Ｒ４Ｈのアルコールで処理して化合物（１８Ｘ）を得ることができる。化合物（１８Ｘ）のピラゾール（１９Ｘ）への脱保護は、例えば、硝酸セリウムアンモニウムを用いた反応により、当業者に公知の条件で達成され得る。得られた脱保護されたピラゾール（１９Ｘ）を、化合物（１６Ｘ）から（２１Ｘ）への工程と類似した条件を用いてアルキル化して化合物（２０Ｘ）とすることができる。

【０１７５】

ニトロ置換ピラゾール（２０Ｘ）を、例えば炭素担持パラジウムの存在下で非プロトン性又はプロトン性溶媒中にて水素圧下で還元して、対応するアミノ－ピラゾール（１４Ｘ）とすることができる。

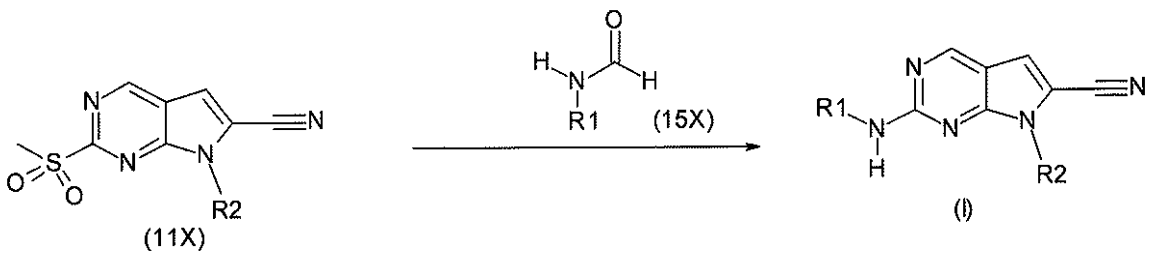
【０１７６】

一般式（Ｉ）の化合物の製造は、スキーム５に従って行うことができる。

【０１７７】

スキーム５

【化２８】



【０１７８】

ＤＢＵもしくはＢＴＴＰのような有機塩基、又は炭酸セシウム、カリウムｔｅｒｔ－ブチラート（ｔｅｒｔｉｏｂｕｔｙｌａｔｅ）、又は水素化ナトリウムのような無機塩基の存在下で、ＤＭＦ又はＤＭＳＯのような極性非プロトン性溶媒中にて、周囲温度と６０℃との間の温度で、化合物（１５Ｘ）をピロロピリミジン（１１Ｘ）と反応させて、一般式

（Ｉ）の化合物を得る。

【０１７９】

本明細書において提供される実施形態は、以下の実施例を参照してより具体的に説明されるが、本明細書において提供される実施形態の範囲は、これらの実施例に限定されない。

【０１８０】

略語

別段の記述がなければ、以下の略語は以下の例において述べれられる意味を有する：

ＡｃＯＨ　酢酸
ＢＴＴＰ　ｔｅｒｔ－ブチルイミノ－トリ（ピロリジノ）ホスホラン
ＨＣｌ　塩化水素
ＣＤＩ　１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＩＡＤ　ジイソプロピルアゾジホルメート
ＤＥＡＤ　ジエトキシカルボニルジアゼン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ｅｑ．　当量
Ｅｔ　エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
Et_2O　ジエチルエーテル
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＨＡＵＴ　１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシド　ヘキサフルオロホスファート
ＨＢＴＵ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウム　ヘキサフルオロホスファート
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＬＣ／ＭＳ　液体クロマトグラフィー－質量分析法
ＬｉＯＨ　水酸化リチウム
ＮａＯＨ　水酸化ナトリウム
NH_4OH　水酸化アンモニウム
ＮＭＰ　１－メチル－２－ピロリドン
Ｍｅ　メチル
ＭｅＯＨ　メタノール
ｎＭ　ナノモル濃度
ＮＭＲ　核磁気分光法
ｒ．ｔ．　室温
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
T_3P　１－プロパンホスホン酸無水物

【０１８１】

以下の方法を使用してＬＣ／ＭＳ分析を行った。

方法Ａ：

ＵＰＬＣ　ｗａｔｅｒｓ及び質量分析計ＳＱＤ２　Ｗａｔｅｒｓ

純度をＵＶダイオードアレイ検出器（１９２～４００ｎｍ）により測定する

溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）

溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）

グラジエント：

【表１】

時間（分）	A%	B%
0.00	95	5
0.20	95	5
3.60	2	98
4.10	2	98
5.00	95	5

流量：０．８ｍＬ／分
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＣＳＨ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ
【０１８２】
方法Ｂ：
Ｗａｔｅｒｓ　ＵＰＬＣ－ＳＱＤ２
溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）
溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）
グラジエント（２．５分）：２．１分でＢ　３％から１００％；２．４５分：Ｂ　１００％；２．５分：Ｂ　３％
流量：１ｍＬ／分
カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＣＳＨ　Ｃ１８、１．７μｍ、２．１　ｘ　５０ｍｍ
【０１８３】
方法Ｃ：
ＨＰＬＣ　Ｗａｔｅｒｓ　ＸｅＶｏ　－　ＱＴｏｆ
溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）
溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）
グラジエント（５．３分）：Ｂ　５％　０～０．３分；４分でＢ　５％から１００％；Ｂ　１００％　４～４．６分；５．３分：Ｂ　５％
流量：０．５ｍＬ／分
カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＣＳＨ　Ｃ１８、１．７μｍ、２．１　ｘ　１００ｍｍ
【０１８４】
方法Ｄ：
ＵＰＬＣ　ｗａｔｅｒｓ及び質量分析計ＳＱＤ　Ｗａｔｅｒｓ
溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）
溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）
グラジエント:
【表２】

時間（分）	A%	B%
0	98	2
2	0	100
2.6	0	100
2.7	98	2
3	98	2

流量：１ｍＬ／分
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＣＯＲＴＥＣＳ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．６μｍ

【０１８５】
方法Ｅ：
ＵＰＬＣ　ＨＣＬＡＳＳ及び質量分析計ＳＱＤ２　Ｗａｔｅｒｓ
溶離液Ａ：$Ｈ_{2}Ｏ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
溶離液Ｂ：$ＣＨ_{3}ＣＮ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
グラジエント：
【表３】

時間（分）	A%	B%
0	95	5
1.00	50	50
1.30	0	100
1.45	0	100
1.75	98	2
2.00	98	2

流量：０．８ｍＬ／分
カラム：Ｃｏｒｔｅｃｓ　ＵＰＬＣ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．６μｍ
【０１８６】
方法Ｆ：
ＵＰＬＣ　ＨＣＬＡＳＳ及び質量分析計ＳＱＤ２　Ｗａｔｅｒｓ
溶離液Ａ：$Ｈ_{2}Ｏ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
溶離液Ｂ：$ＣＨ_{3}ＣＮ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
グラジエント：
【表４】

時間（分）	A%	B%
0	98	2
2.50	0	100
2.90	0	100
2.95	98	2
3.00	98	2

流量：０．８ｍＬ／分
カラム：Ｃｏｒｔｅｃｓ　ＵＰＬＣ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．６μｍ
【０１８７】
方法Ｇ：
ＵＰＬＣ　ＨＣＬＡＳＳ及び質量分析計ＳＱＤ２　Ｗａｔｅｒｓ
溶離液Ａ：$Ｈ_{2}Ｏ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
溶離液Ｂ：$ＣＨ_{3}ＣＮ$　（＋　０．１％$ＨＣＯ_{2}Ｈ$）
グラジエント：

【表５】

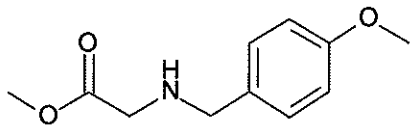
時間（分）	%A	%B
0	98	2
0.5	98	2
3.0	0	100
3.30	0	100
3.40	98	2
4.00	98	2

流量：０．８ｍＬ／分
カラム：Ｃｏｒｔｅｃｓ　ＵＰＬＣ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．６μｍ
【０１８８】
方法Ｈ：
ＵＰＬＣ　ｗａｔｅｒｓ及び質量分析計ＳＱＤ　Ｗａｔｅｒｓ
純度をＵＶダイオードアレイ検出器（１９２～４００ｎｍ）により測定する。
溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）
溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）
グラジエント：
【表６】

時間（分）	A%	B%
0.00	95	5
0.20	95	5
3.60	2	98
4.10	2	98
5.00	95	5

流量：　０．８ｍＬ／分
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＣＳＨ　Ｗａｔｅｒｓ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ
【０１８９】
方法Ｉ：
ＬＣＭＳ　ｗａｔｅｒｓ及び質量分析計ＳＱＤ　Ｗａｔｅｒｓ
溶離液Ａ：H_2O　（＋　０．１％HCO_2H）
溶離液Ｂ：CH_3CN　（＋　０．１％HCO_2H）
グラジエント：ｔ＝０分：Ｂ　５％、ｔ＝１．５分、Ｂ　９９％、ｔ＝１．９分：Ｂ　９９％
流量：１ｍＬ／分
カラム：Ｃｏｒｔｅｃｓ　ＵＰＬＣ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．６μｍ。
【０１９０】
中間体
中間体１：２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル
工程１：（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステルの製造

【化２９】

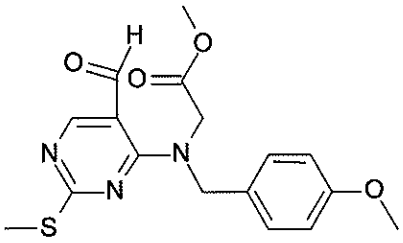


テトラヒドロフラン２２５ｍＬ中の２－ブロモ酢酸メチル５３ｍＬ（１ｅｑ．）を、（４－メトキシフェニル）メタンアミン７１ｍＬ（１ｅｑ．）及びトリエチルアミン（１．５ｅｑ．）１１６ｍＬのテトラヒドロフラン７５０ｍＬ中の溶液に、０℃（氷水／メタノール浴）でアルゴン下にてゆっくりと加えた（３５分）。室温で５時間、反応の完了後にこの混合物をろ過した。ろ液を酢酸エチル９７５ｍＬ中に入れて水３７５ｍＬを加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した後、残留物を、ジクロロメタン１００％、次いでジクロロメタン／酢酸エチル（９０／１０）、次いでジクロロメタン／酢酸エチル（７０／３０）で溶出してシリカゲルで精製して、（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステル６０．９ｇを得た。

【０１９１】

工程２：Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステルの製造

【化３０】

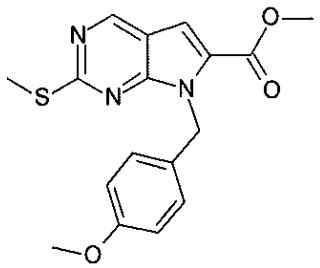


トリエチルアミン５２．５ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド　４９ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン５００ｍＬ及びジクロロメタン５０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステル６３ｇ（１．１ｅｑ）を滴下した。この混合物を室温で１７時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル５００ｍＬ及び水で希釈した。有機層を分離し、水１０００ｍＬで２回洗浄し、次いで０．５Ｎ　ＨＣｌ水溶液１０００ｍＬで洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン５００ｍＬ中に入れて１２時間撹拌した。生じた沈殿物をろ過し、そして真空下で乾燥してＮ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステル９０ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３６２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５３分。

【０１９２】

工程３：７－（４－メトキシベンジル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルの製造

【化３１】

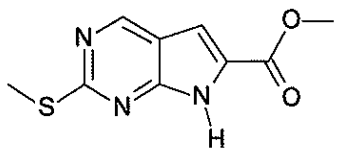


１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ７－エン　１６７ｍＬ（４ｅｑ．）を、Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）グリシンメチルエステル　９９ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１０００ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を８５℃で４０分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル８００ｍＬ及び水５００ｍＬ中に入れた。有機層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液３００ｍＬ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液３００ｍＬ、水５００ｍＬ、次いでブライン３００ｍＬで洗浄し、そして減圧下で濃縮して７－（４－メトキシベンジル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　８２．４ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３４４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７４分。

【０１９３】

工程４：２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルの製造

【化３２】

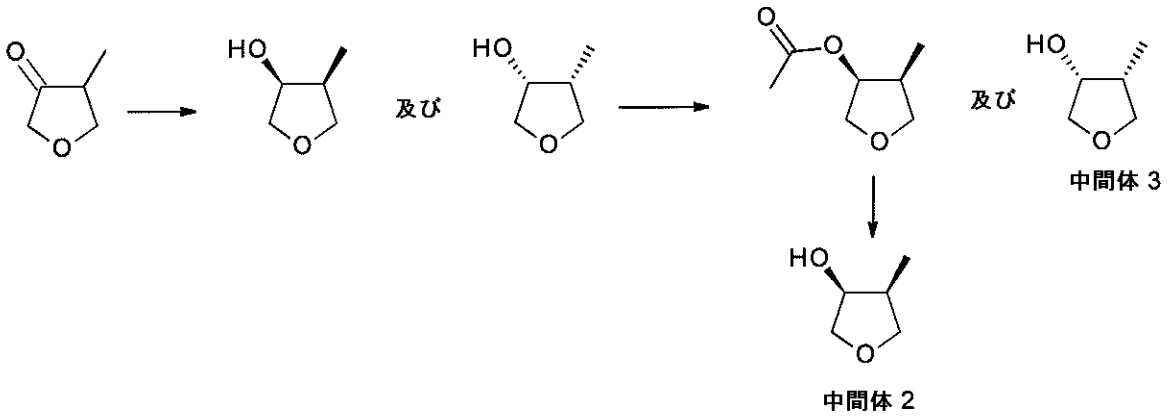


トリフルオロメタンスルホン酸１６９ｍＬ（１０ｅｑ．）を、７－（４－メトキシベンジル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　６２．８ｇ（１ｅｑ．）のトリフルオロ酢酸６０４ｍＬ（４４ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を７５℃に９０分間加熱した。室温まで冷却した後、トリフルオロ酢酸を減圧下で濃縮した。反応混合物をジクロロメタン５００ｍＬで希釈し、そして－１５℃に冷却した。５Ｍ　水酸化ナトリウム溶液３６０ｍＬを、温度を５℃より低く維持しながら滴下した。ｐＨ６に達したときに沈殿物が形成された。この沈殿物をろ過し、次いで水（２５０ｍＬで２回）そしてヘプタン２５０ｍＬで洗浄し、次いで真空下で乾燥して、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　３７．７２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１８分。

【０１９４】

中間体２及び３：（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール　（中間体２）及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール　（中間体３）

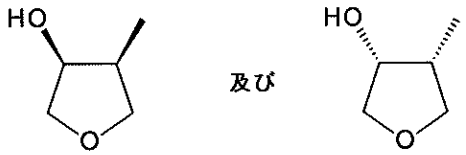
【化３３】



【０１９５】

工程１：ｃｉｓ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール　（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物）の製造

【化３４】



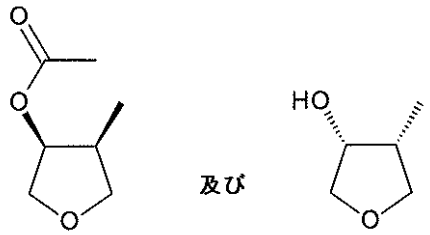
４－メチルジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン　（１ｅｑ）２０ｇ（１ｅｑ．）（市販）の無水テトラヒドロフラン１００ｍＬ中の溶液を、（＋）－Ｂ－クロロジイソピノカンフェイルボラン［（＋）－ＤＩＰクロリド］　６８ｇ（１．０６ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２７０ｍＬ中の－２５℃に冷却された溶液にアルゴン下で３０分で加えた。この混合物を２時間－２５℃で撹拌した。次いで、ジエタノールアミン４６ｇ（２．１６ｅｑ．）のテトラヒドロフラン中懸濁液を少しずつ加えた。この混合物を室温で１８時間撹拌し、次いでペンタン２００ｍＬで希釈し、そしてろ過した。フィルターケークをジエチルエーテル５０ｍＬで２回洗浄し、そしてろ液を４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下で注意深く濃縮した。残留物をジクロロメタン５０ｍＬ及びシクロヘキサン５０ｍＬ中に溶解し、ろ過し、そしてシクロヘキサン中１０％、３０％、５０％、及び１００％のジエチルエーテルで溶出してシリカゲルで精製した。純粋なフラクションを４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下で濃縮して、（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物１７ｇを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ｐｐｍ：1.05（ｄ、Ｊ=7 Ｈｚ、３ Ｈ）；2.21（ｍ、１ Ｈ）；2.24（ｓ、１ Ｈ）；3.44（ｄｄ、Ｊ=8 Ｈｚ ａｎｄ Ｊ=11 Ｈｚ、１ Ｈ）；3.74（ｄｄ、Ｊ=1.4 Ｈｚ及びＪ=10 Ｈｚ、１ Ｈ）；3.90（ｔ、Ｊ=8 Ｈｚ、１ Ｈ）；3.93（ｄｄ、Ｊ=4 Ｈｚ及びＪ=10 Ｈｚ、１ Ｈ）；4.19（ｍ、１ Ｈ）。

【０１９６】

工程２：酢酸（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル（中間体２の前駆体）及びエナンチオピュアな（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール　-　中間体３の製造

【化３５】



（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物１４．７ｇ（１ｅｑ．）の酢酸ビニル１３０ｍＬ及びペンタン１３０ｍＬ中の溶液に、リパーゼＡＭＡＮＯ　ＡＫ（参照ＡＬＤＲＩＣＨ：蛍光菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ）由来Ａｍａｎｏリパーゼ２０．０００Ｕ／ｇ；カタログ番号：５３４７３０－５０Ｇ）１．５ｇを加え、そして懸濁液を１６時間２２℃で撹拌し、次いでｄｅｃａｌｉｔｅのパッドでろ過した。フィルターケークをジエチルエーテル５０ｍＬで２回すすぎ、そしてろ液を４０℃で１８０ｍｂａｒの減圧下で注意深く濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～５０％エーテルで溶出してシリカで精製して、酢酸（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル（中間体２の前駆体）９．１５ｇ及びエナンチオピュアな（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（中間体３）５．６４ｇを続けて得た。

【０１９７】

酢酸（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル：
^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：1.01 (d、J=7 Hz、3 H)；2.09 (s、3 H)；2.39 (m、1 H)；3.45 (dd、J=8 Hz and J=10 Hz、1 H)；3.79 (dd、J=2 Hz及びJ=10 Hz、1 H)；3.98 (t、J=8 Hz、1 H)；4.05 (dd、J=4 Hz及びJ=10 Hz、1 H)；5.25 (m、1 H)。

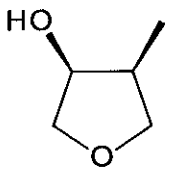
【０１９８】

（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール-中間体３：
^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.21 (m、1 H)；2.24 (s、1 H)；3.44 (dd、J=8 Hz及びJ=11 Hz、1 H)；3.74 (dd、J=1.4 Hz及び10 Hz、1 H)；3.90 (t、J=8 Hz、1 H)；3.93 (dd、J=4 Hz及び10 Hz、1 H)；4.19 (m、1 H)。

【０１９９】

工程３：（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール－中間体２の製造

【化３６】



予め冷却した（０℃）ナトリウムメトキシドの１Ｎメタノール溶液９４ｍＬ（１．０９ｅｑ．）を、メタノール２０ｍＬ中の酢酸（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル（中間体２の前駆体）１２．４ｇ（８６ｍｍｏｌ；１ｅｑ．）に０℃で加えた。この混合物を０℃で１時間３０分撹拌し、次いで２Ｎ塩化水素ジエチルエーテル溶液４７ｍＬ（１．０９ｅｑ．）でクエンチした。ジエチルエーテルをさらに１００ｍＬ加えた後、この懸濁液をｄｅｃａｌｉｔｅのパッドでろ過し、そしてフィルターケークをジエチルエーテル５０ｍＬですすいだ。ろ液を４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタン５０ｍＬ及びシクロヘキサン５０ｍＬ中に溶解し、ろ過し、

そしてシリカゲルでシクロヘキサン中１０％、３０％、５０％及び１００％ジエチルエーテルで溶出して精製し、（４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧で濃縮後）エナンチオピュアな（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（中間体２）７．２ｇを得た。

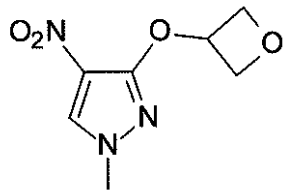
^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.21 (m、1 H)；2.24 (s、1 H)；3.44 (dd、J=8 Hz及びJ=11 Hz、1 H)；3.74 (dd、J=1.4 Hz及び10 Hz、1 H)；3.90 (t、J=8 Hz、1 H)；3.93 (dd、J=4 Hz及び10 Hz、1 H)；4.19 (m、1 H)。

【０２００】

中間体４：Ｎ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－メチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化３７】

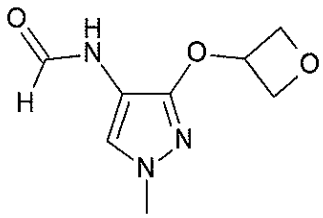


オキセタン－３－オール　２．０３ｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム１３．７４ｇ（２ｅｑ．）を、アセトニトリル１２ｍＬ中の１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）　３．６３ｇ（１ｅｑ．）の溶液に加えた。この混合物を５０℃で２時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル１５ｍＬ中に懸濁させてろ過し、真空下で濃縮し、そしてヘプタン中０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－メチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール３．７ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２００［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９８分。

【０２０１】

工程２：Ｎ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化３８】



１－メチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール３．５ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１７０ｍＬ中の溶液を、２．５ｂａｒの水素下で炭素担持パラジウム（１０％）０．１ｇで２時間処理した。この混合物をろ過してジクロロメタンで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に入れて減圧下で２回濃縮した。ギ酸１２．１３ｍＬ中無水酢酸６．６３ｍＬの予め３０分間混合した溶液を、テトラヒドロフラン１２ｍＬ中の残留物の溶液に０℃で滴下した。反応混合物を２時間撹拌して室温まで昇温させた。次いでこれを１０％炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで１５分間撹拌し、そして酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～１００％酢酸エチルのグラ

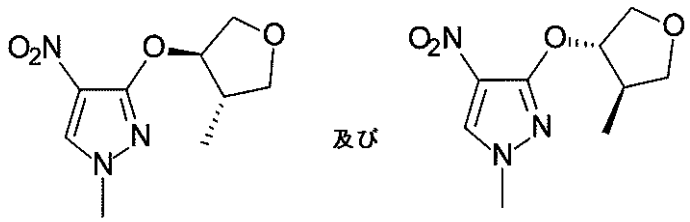
ジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２．０２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ１９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．６２分。

【０２０２】

中間体５：Ｎ－（１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ混合物）

工程１：１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物の製造

【化３９】

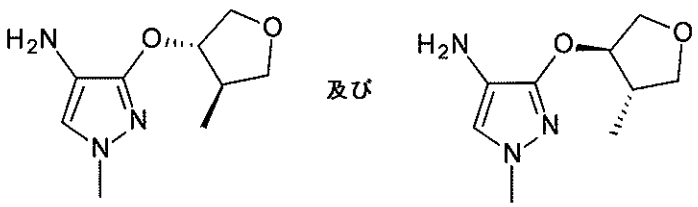


ｔｒａｎｓ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（市販）１．５４ｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム７．３４ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）２ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル４０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で４時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中１０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物１．１ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ　２２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６８分。

【０２０３】

工程２：１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物の製造

【化４０】



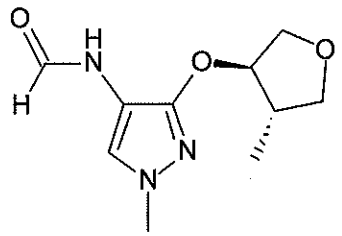
マイクロ波バイアルにおいて、１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物１．０９ｇ（１ｅｑ．）のメタノール３２ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１．１５ｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）

０．３２６ｇで処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに入れてろ過し、そしてろ液を減圧下で濃縮して１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物９０４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ/ｚ１９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．２６分。

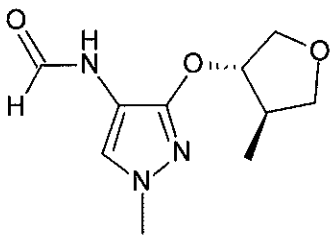
【０２０４】

工程３：Ｎ－（１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物の製造

【化４１】



及び



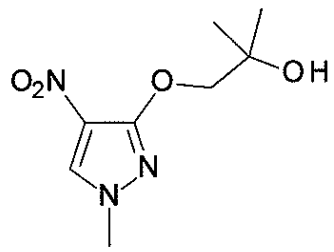
１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物９０４ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３４ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合した無水酢酸１．２９ｍＬ（３ｅｑ．）のギ酸１．０７ｍＬ（６ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で５分間、室温で１．５時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～４０％アセトンのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物８１０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ/ｚ２２６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９４分。

【０２０５】

中間体６：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：２－メチル－１－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）プロパン－２－オールの製造

【化４２】



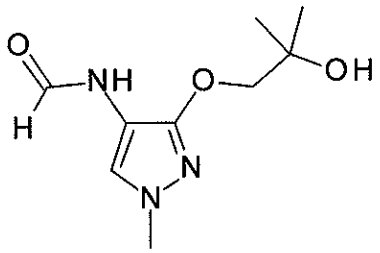
２－メチルプロパン－１，２－ジオール　４０９ｍｇ（１．３ｅｑ．）および炭酸セシウム３．４４ｇ（３ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）６００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を

８０℃で２時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、２－メチル－１－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）プロパン－２－オール　３５８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２１６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分。

【０２０６】

工程２：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化４３】



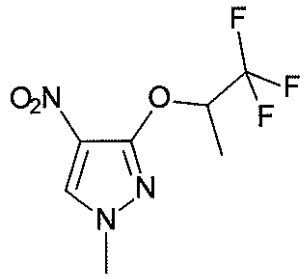
マイクロ波バイアルにおいて、２－メチル－１－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）プロパン－２－オール　１１５ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール４ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム９８ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）５７ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。テトラヒドロフラン２ｍＬに溶解された粗製物質を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸２０４μＬ（４ｅｑ．）のギ酸３７３μＬ（１８ｅｑ．）中の冷却された（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をさらに精製することなく次の工程において使用した。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１分。

【０２０７】

中間体７：Ｎ－（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－メチル－４－ニトロ－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール（ラセミ）の製造

【化４４】



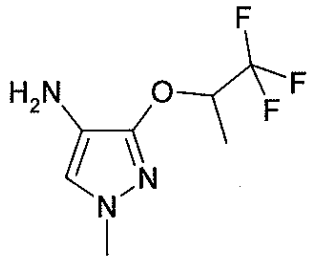
ラセミ１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール８１９ｍｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム３．６７ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）１ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を、６５℃で２時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラ

ジエントで溶出してシリカゲル精製し、ラセミ１－メチル－４－ニトロ－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　１．２５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４８分。

【０２０８】

工程２：１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（ラセミ）の製造

【化４５】

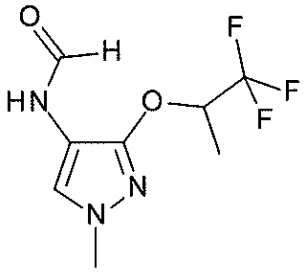


マイクロ波バイアルにおいて、１－メチル－４－ニトロ－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　１．２ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム９０４ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）０．２６７ｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を、さらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２０９】

工程３：Ｎ－（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化４６】



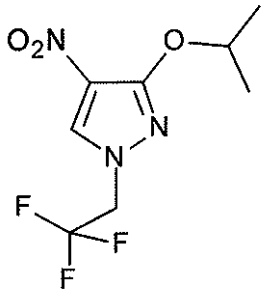
ラセミ　１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　１０５０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．９ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸３．８７ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却された（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で５分間、室温で１．５時間撹拌し、次いで真空下で濃縮してラセミ　Ｎ－（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　８９５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２３８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６１分。

【０２１０】

中間体８：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化４７】

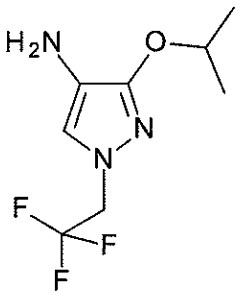


１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホン酸２，２，２－トリフルオロエチル　３．３５ｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸カリウム２．４５ｇ（３ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）１ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１６ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で１．５時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール　１．２２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ２５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５９分。

【０２１１】

工程２：３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化４８】

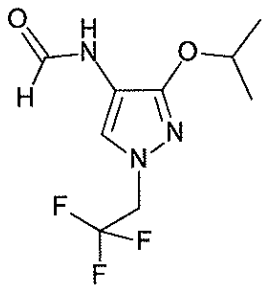


マイクロ波バイアルにおいて、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール　８８５ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１７ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６３０ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１８６ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２１２】

工程３：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化４９】



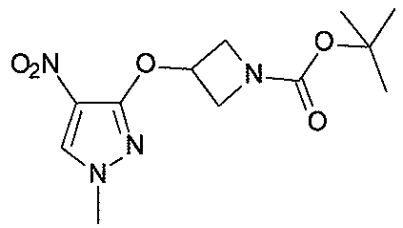
３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　７８０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン５ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．３３ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸２．７ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で５分間、室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル１８％／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3　２％／ヘプタン８０％～酢酸エチル４５％／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3　５％／ヘプタン５０％で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　７３０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９４分。

【０２１３】

中間体９：Ｎ－（３－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの製造

【化５０】

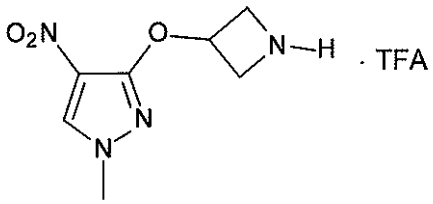


３－ヨードアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　１３．７１ｇ（１．１ｅｑ．）及び炭酸カリウム１２．１７ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－オール（市販）６．３ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を９０℃で３０時間加熱し、次いで室温で７０時間、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中１０～６０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２４３［Ｍ－ｔＢｕ］＋；ｔ＝１．８７分。

【０２１４】

工程２：３－（アゼチジン－３－イルオキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ＴＦＡ塩）の製造

【化５１】

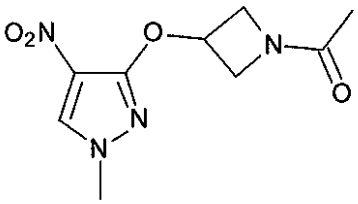


トリフルオロ酢酸３２ｍＬを、３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　８ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン１６０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を室温で１．５時間撹拌し、そして０℃に冷却した。ＭｅＯＨ　１０ｍＬ、次いでＭｅＯＨ中７Ｎ　ＮＨ$_3$　１５０ｍＬを反応混合物にゆっくりと加えた。この混合物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／ＭｅＯＨ／７Ｎメタノール性アンモニア溶液の混合物を用いて比（９５／４．５／０．５）から（８０／１８／２）で溶出してシリカゲルで精製し、３－（アゼチジン－３－イルオキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ＴＦＡ塩）９．９ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ１９９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．２６分。

【０２１５】

工程３：１－（３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オンの製造

【化５２】

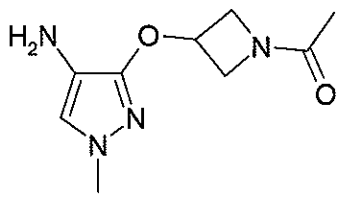


トリエチルアミン１３．４ｍＬ（１０ｅｑ．）を、３－（アゼチジン－３－イルオキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ＴＦＡ塩）３ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を０℃に冷却し、そしてアセチルクロリド１．４ｍＬ（２ｅｑ．）を滴下した。反応混合物を０℃で５分間、次いで室温で１時間撹拌し、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中１０～５０％アセトンのグラジエントを用いて溶出してシリカゲルで精製し、１－（３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　１．３４ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２４１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２２分。

【０２１６】

工程４：１－（３－（（４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オンの製造

【化５３】

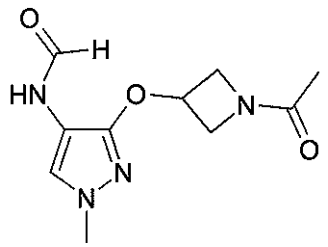


マイクロ波バイアルにおいて、１－（３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　１．３４ｇ（１ｅｑ．）のメタノール３２ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム２．１８ｇ（６ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）４０３ｍｇ（０．０７ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２１７】

工程５：Ｎ－（３－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化５４】



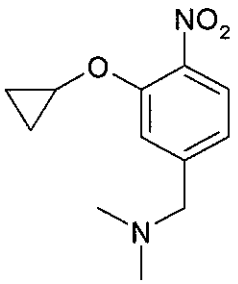
１－（３－（（４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　１．２９ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸２．３２ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．８８ｍＬ（８ｅｑ．）中の冷却された（０℃）溶液に滴下した。テトラヒドロフラン１５ｍＬを加え、そして反応混合物を室温で３５分間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そして残留物をジクロロメタン及びジイソプロピルエーテルの混合物中でトリチュレートした。固形物をろ過し、そしてろ液を減圧下でエバポレートして、Ｎ－（３－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１．０８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２３９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８７分。

【０２１８】

中間体１０：Ｎ－（２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ホルムアミド

工程１：１－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの製造

【化５５】



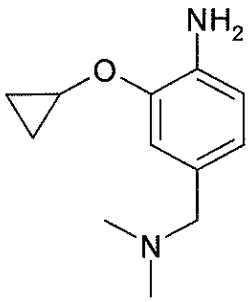
３－シクロプロポキシ－４－ニトロベンズアルデヒド　１ｇ（１ｅｑ．）、酢酸４．６ｍＬ及びテトラヒドロフラン中２Ｎジメチルアミン溶液２．４１ｍＬのジクロロメタン２３ｍＬ中の溶液を、室温で１５分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム２．０５ｇ（２ｅｑ．）を加え、そして反応混合物を室温で７０時間撹拌した。ジクロロメタン４０ｍＬ及び炭酸水素ナトリウム飽和水溶液４０ｍＬを加えた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／酢酸エチル／Ｍ

ｅＯＨ中７Ｎ　ＮＨ$_3$の混合物（８０／１８／２）で溶出してシリカゲルで精製し、１－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン　４７１ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ/ｚ２３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７２分。

【０２１９】

工程２：２－シクロプロポキシ-4-((ジメチルアミノ)メチル)アニリンの製造

【化５６】

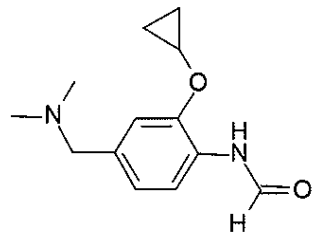


マイクロ波バイアルにおいて、１－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン　４７１ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１２ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム３６３ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２１２ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を８０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートし、そしてろ液をエバポレートして２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン　３３７ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２２０】

工程３：Ｎ－（２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ホルムアミドの製造

【化５７】



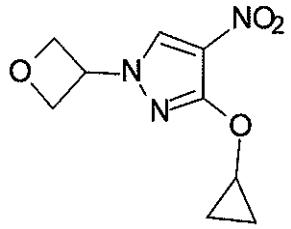
２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン　３３７ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１０ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸４６８μＬ（３ｅｑ．）のギ酸７７９μＬ（１２ｅｑ．）中の冷却された（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮してＮ－（２－シクロプロポキシ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ホルムアミド　３３７ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２３５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．３６分。

【０２２１】

中間体１１：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化５８】

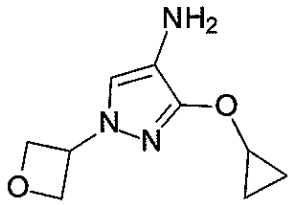


３－ヨードオキセタン　６５３ｍｇ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム８１７ｍｇ（２ｅｑ．）を、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（中間体１５、工程２）０．５ｇ（１ｅｑ．）の１－メチル－２－ピロリジノン２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２４時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール　２９６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２２６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６８分。

【０２２２】

工程２：３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化５９】

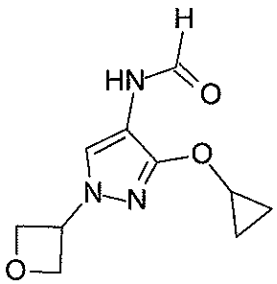


マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール　２９６ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール９ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム２４０ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１４０ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２２３】

工程３：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化６０】



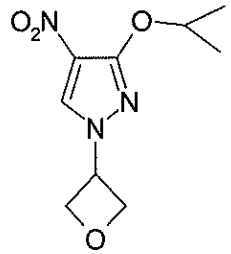
３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　２５０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン５ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で撹拌した無水酢酸４８４μＬ（４ｅｑ．）のギ酸８８４μＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮して、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１７分。

【０２２４】

中間体１２：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化６１】

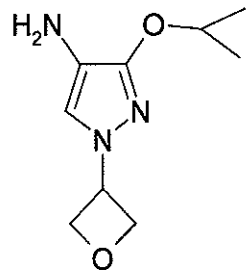


３－ヨードオキセタン６５３ｍｇ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム８１７ｍｇ（２ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）０．５ｇ（１ｅｑ．）の１－メチル－２－ピロリジノン２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２４時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール　５６４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８６分。

【０２２５】

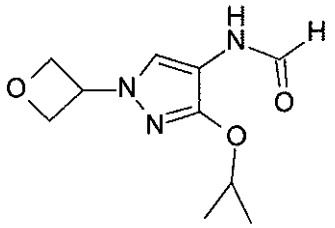
工程２：３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化６２】

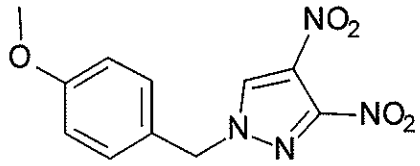


マイクロ波バイアルにおいて、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール１５０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール４ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１２０ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）７１ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２２６】
工程３：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造
【化６３】

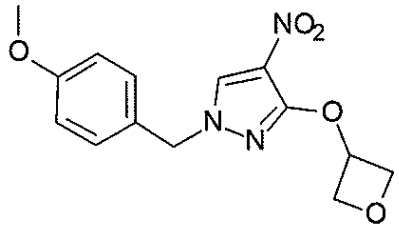


３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン１３０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合した無水酢酸２４９μＬ（４ｅｑ．）のギ酸４５５μＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮して、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２２６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３６分。
【０２２７】
中間体１３：Ｎ－（１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：１－（４－メトキシベンジル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化６４】



４－メトキシベンジルクロリド１１．７７ｇ（１．２ｅｑ．）、ヨウ化テトラブチルアンモニウム２７．１５ｇ及び炭酸セシウム３６．０２ｇ（１．８ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１０ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド５０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で　５０分間撹拌し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中１０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－（４－メトキシベンジル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１５．２５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２７７［Ｍ－１］；ｔ＝１．６１分。
【０２２８】
工程２：１－（４－メトキシベンジル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化６５】

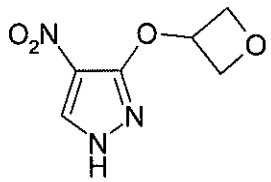


オキセタン－３－オール　２．１６ｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１５．２４ｇ（２ｅｑ．）を、１－（４－メトキシベンジル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　６．５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル８０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で３時間加熱し、次いで室温まで放冷し、次いで酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートして、１－（４－メトキシベンジル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　７．１ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ３０６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１６分。

【０２２９】

工程３：４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化６６】

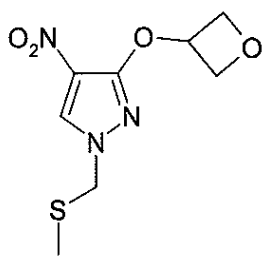


硝酸セリウムアンモニウム３２．３３ｇ（２．５ｅｑ．）を、１－（４－メトキシベンジル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　７．１ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１７０ｍＬ及び水１７０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１６時間撹拌した。さらに硝酸セリウムアンモニウム４．５ｇを加え、そして反応混合物を３０分室温で撹拌し、そして酢酸エチル８５ｍＬ及びチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液８５ｍＬ上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル中でトリチュレートし、そして沈殿物をろ過して４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　２．３８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ１８６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９０分。

【０２３０】

工程４：１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化６７】

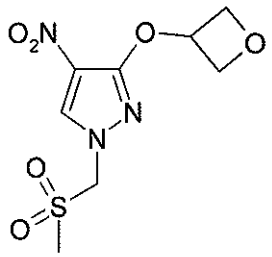


（クロロメチル）（メチル）スルファン９３７μＬ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム２．２４ｇ（２ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　１．５ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド５０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２．５時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　９３５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｍ／ｚ２４６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１５分。

【０２３１】

工程５：１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化６８】

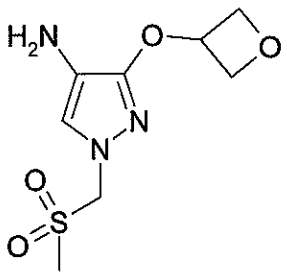


３－クロロ過安息香酸２．５５ｇ（純度７７％－３ｅｑ．）を、１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　９３１ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン４０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を室温まで昇温させ、次いでＤＣＭ　５０ｍＬ及びチオ硫酸ナトリウム１０％水溶液２０ｍＬでクエンチした。この混合物を１５分間撹拌した。有機層を、炭酸ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬ、水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで連続して洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。水層と有機層との界面に形成された沈殿物をろ過し、そして真空下で乾燥して、１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　２５５ｍｇを得た。有機層のエバポレーションから生じた残留物を、ヘプタン／酢酸エチル／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3（８０／１８／２）で溶出してシリカで精製し、１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　２９１ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２７８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８５分。

【０２３２】

工程６：１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化６９】



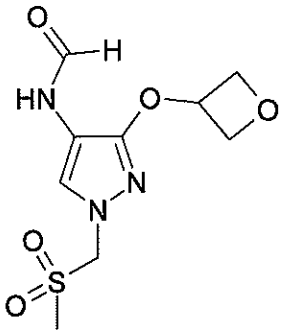
１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　５４６ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール５０ｍＬ中の溶液を、炭素担持パラジウム（１０％）０．４２ｇで４ｂａｒの水素下で１時間処理した。この混合

物をろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮して、１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　４５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ/ｚ２４８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．２４分。

【０２３３】

工程７：Ｎ－（１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化７０】



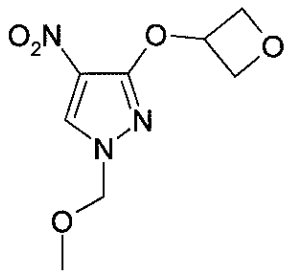
１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　４８６ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸７４２μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．３６ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そしてヘプタン／酢酸エチル／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3（５０／４５／５）で溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド４５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２７６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．５２分。

【０２３４】

中間体１４：Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化７１】



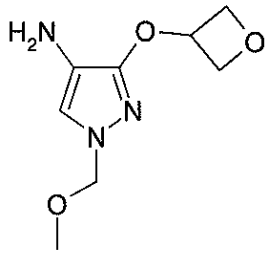
水素化ナトリウム（純度６０％）１２１ｍｇ（１．４ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程３）４００ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１２ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で３０分間、そして室温で１５分間撹拌した。この混合物を０℃に冷却し、そしてクロロ（メトキシ）メタン２４４ｍｇ（１．４ｅｑ．）を加えた。この混合物を０℃で３０分間撹拌し、そして酢酸エチル及び水上にゆっくりと注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－

１Ｈ－ピラゾール　３７３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ/ｚ２３０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３４分。

【０２３５】

工程２：１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化７２】

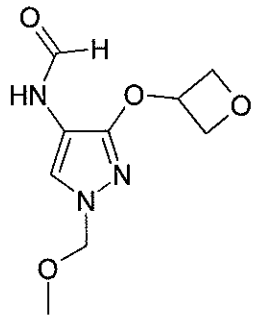


マイクロ波バイアルにおいて、１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　４５３ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム３５６ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２１０ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２３６】

工程３：Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化７３】



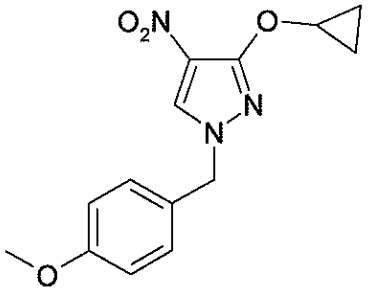
１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　３９３ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸７４５μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．３６ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、ヘプタン／酢酸エチル／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3（５０／４５／５）で溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３１２ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７４分。

【０２３７】

中間体１５：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）

工程１：４－シクロプロポキシ－１－（４－メトキシベンジル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化７４】

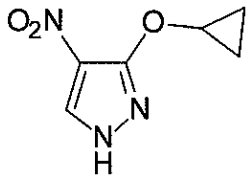


シクロプロパノール２．５１ｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１９．２ｇ（２ｅｑ．）を、１－（４－メトキシベンジル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程１）８ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を５０℃で３時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－シクロプロポキシ－１－（４－メトキシベンジル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　５．１ｇを黄色油状物として得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ/ｚ２９０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５９分。

【０２３８】

工程２：３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化７５】

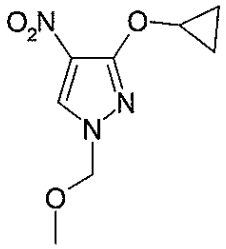


硝酸セリウムアンモニウム１８．３５ｇ（２．５ｅｑ．）を、４－シクロプロポキシ－１－（４－メトキシベンジル）－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　５．１ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１００ｍＬ及び水１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１６時間撹拌した。硝酸セリウムアンモニウムをさらに４ｇ加え、そして反応混合物を室温で３０分間撹拌し、そして酢酸エチル８５ｍＬ及びチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液８５ｍＬ上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２．５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ１７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３分。

【０２３９】

工程３：３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化７６】

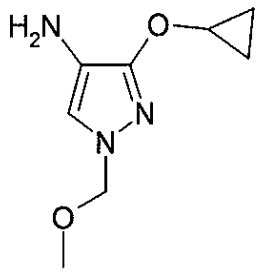


クロロ（メトキシ）メタン６６７ｍｇ（１．４ｅｑ．）を、アセトニトリル３０ｍＬ中の３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１ｇ（１ｅｑ．）の及び炭酸カリウム１．６５ｇ（２ｅｑ．）の溶液に０℃で加えた。この混合物を室温まで加温し、１．５時間撹拌し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８１５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）、ｍ／ｚ１７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１８分。

【０２４０】

工程４：３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化７７】

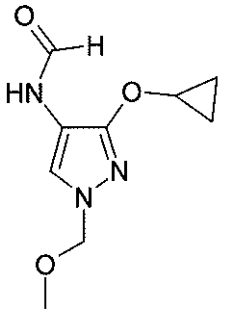


マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８１５ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６８９ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２０４ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を１００℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２４１】

工程５：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化７８】



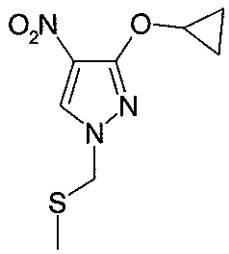
３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　７００ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸１．４５ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．３１ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン、次いでジクロロメタン中２％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（メトキシメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド６２０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８６分。

【０２４２】

中間体１６：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－シクロプロポキシ－１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化７９】

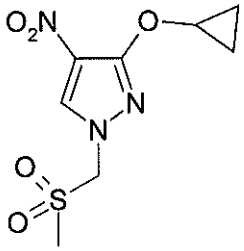


（クロロメチル）（メチル）スルファン８２０μＬ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．９６ｇ（２ｅｑ．）を、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体１５、工程２）１．２ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド４５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を５０℃で２時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８００ｍｇを得た。

【０２４３】

工程２：３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化８０】

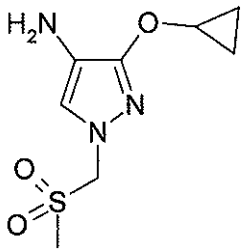


３－クロロ過安息香酸２．５０ｇ（純度７０％－３ｅｑ．）を、３－シクロプロポキシ－１－（（メチルチオ）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８００ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を３時間撹拌し、次いでジクロロメタン５０ｍＬ及び１０％チオ硫酸ナトリウム炭酸ナトリウム水溶液２０ｍＬを用いてクエンチした。この混合物を１５分間撹拌した。有機層を炭酸ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬ、水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで連続して洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートし、そして固形物をろ過し、そして真空下で乾燥して、３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８３０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．３６分。

【０２４４】

工程３：３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化８１】

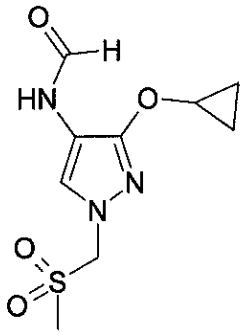


３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　７３０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール７０ｍＬ中の溶液を、４ｂａｒの水素下で炭素担持パラジウム（１０％）５９５ｍｇで１時間処理した。この混合物をろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮して、３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　６８０ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２４５】

工程４：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化８２】



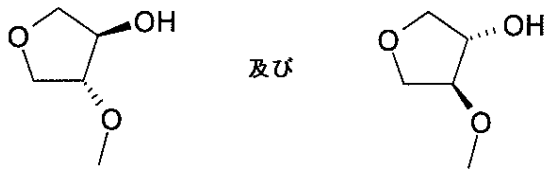
３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　６８０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸１．１２ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．０１ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン、次いでジクロロメタン中２％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　４９０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７９分。

【０２４６】

中間体１７：Ｎ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オールの製造

【化８３】

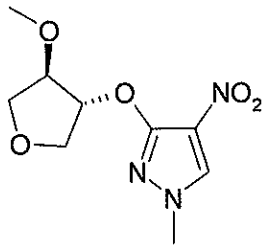
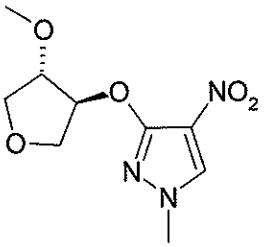


硫酸９２９μＬ（０．０５ｅｑ．）を、３，４－エポキシテトラヒドロフラン　３０ｇ（１ｅｑ．）のメタノール４５０ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で４８時間撹拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液６０ｍＬを加え、そして反応混合物を３０分間撹拌した。酢酸エチル１５０ｍＬ及び水６０ｍＬを加えた。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物３１．４７ｇを得た。水層をジクロロメタンでさらに抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物をさらに４．８８ｇ得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２４７】

工程２：３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラ

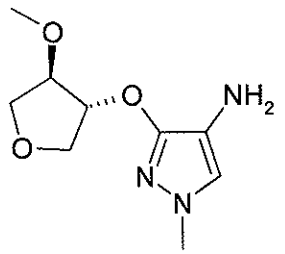
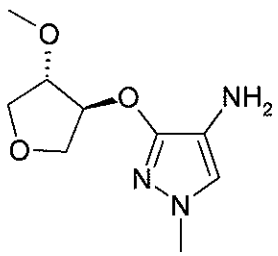
ゾールの製造
【化８４】


及び


（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物　１．３７ｇ（１．３ｅｑ．）並びに炭酸セシウム７．５８ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）２ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル４０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で６時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中１０～２０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲル精製し、３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物１．４ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２４４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０８分

【０２４８】

工程３：３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造
【化８５】


及び


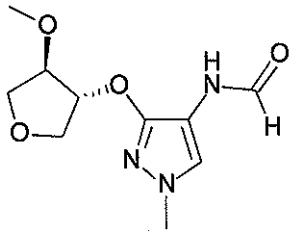
３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物１ｇ（１ｅｑ．）のエタノール３２ｍＬ及び水６．６ｍＬ中の溶液を、塩化アンモニウム１．１１ｇ（５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を８０℃で加熱し、そして鉄１．１５ｇ（５ｅｑ．）を加えた。この反応混合物を８０℃で２時間加熱し、エタノール１０ｍＬを加え、そしてこの混合物を、セライトでろ過してエタノールで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬ及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液１０ｍＬで希釈した。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル

）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物０．９ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋。

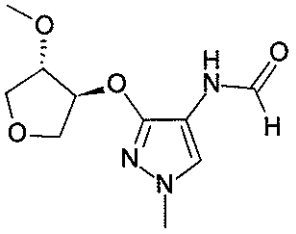
【０２４９】

工程４：Ｎ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化８６】



及び



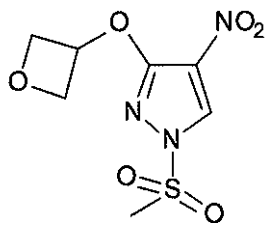
３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物１．３ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン８ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸２．３３ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸２．０９ｍＬ（８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物３００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８７分。

【０２５０】

中間体１８：Ｎ－（１－（メチルスルホニル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－（メチルスルホニル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化８７】



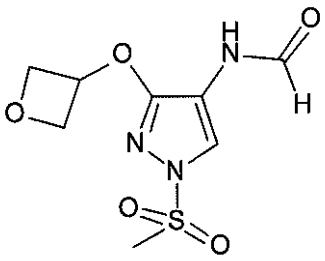
メタンスルホニルクロリド５０２μＬ（１．５ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程３）０．８ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン４０ｍＬ及びトリエチルアミン１．２１ｍＬ（２ｅｑ．）中の溶液に０℃で加えた。この混合物を室温で２時間撹拌し、そして塩化アンモニウムの飽和水溶液２０ｍＬ上に注いだ。水層を分離し、そしてジクロロメタンで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、クロロメタン中５％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチルスルホニル）－４－ニトロ

－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　６００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．２１分。

【０２５１】

工程２：Ｎ－（１－（メチルスルホニル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化８８】



塩化アンモニウム６１０ｍｇ（５ｅｑ．）及び鉄６００ｍｇ（５ｅｑ．）を、１－（メチルスルホニル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．６ｇ（１ｅｑ．）のエタノール１８ｍＬ及び水２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で１０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。

【０２５２】

残留物のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸１．０８ｍＬ（５ｅｑ．）のギ酸１．５５ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（メチルスルホニル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７８分。

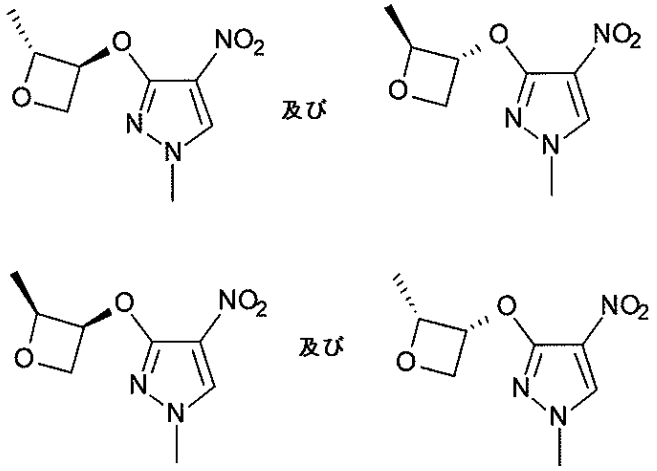
【０２５３】

中間体１９：Ｎ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（ラセミｔｒａｎｓ）

【０２５４】

工程１：１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｔｒａｎｓ）並びに１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化８９】



２－メチルオキセタン－３－オール　２．５３ｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム１４．６８ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）４ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を６５℃で３時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中１０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、第１の混合物２．１８ｇ及び第２の混合物１．１８ｇを得た。

【０２５５】

第１の混合物を、ＮＭＲにより１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミｔｒａｎｓ混合物と特徴づけした。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０５分（ラセミｔｒａｎｓ）。

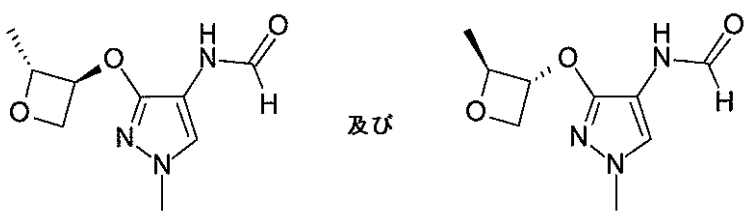
【０２５６】

第２の混合物を、１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミｃｉｓ混合物と特徴づけした。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０２分（ラセミｃｉｓ）。

【０２５７】

工程２：Ｎ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化９０】



１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの混合物（ラセミｔｒａ

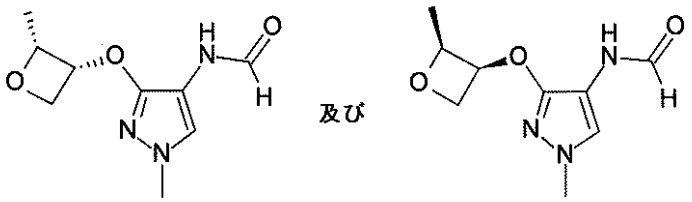
ｎｓ）５３５ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１７０ｍＬ中の溶液を、２．５ｂａｒの水素下で炭素担持パラジウム（１０％）０．２６ｇで１．５時間処理した。この混合物をろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。予め３０分間混合した無水酢酸９４３μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．７３ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液を、残留物のテトラヒドロフラン１２ｍＬ中の溶液に０℃で滴下した。反応混合物を１時間撹拌して、温度を室温まで昇温させ、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの混合物（ラセミｔｒａｎｓ）４１０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８１分。

【０２５８】

中間体２０：

Ｎ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）

【化９１】



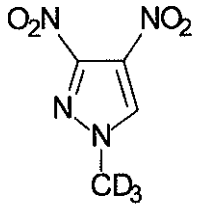
中間体１９工程１において製造された１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの混合物（ラセミｃｉｓ）３５０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール４０ｍＬ中の溶液を、炭素担持パラジウム（１０％）０．１ｇで２．５ｂａｒの水素下にて１時間処理した。この混合物をろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。予め３０分間混合された無水酢酸６１９μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．１３ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液を、テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の残留物の溶液に０℃で滴下した。反応混合物を１時間撹拌して室温まで昇温させ、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの混合物（ラセミｃｉｓ）１４３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）　ｍ／ｚ２１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７５分。

【０２５９】

中間体２１：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）

工程１：１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化９２】

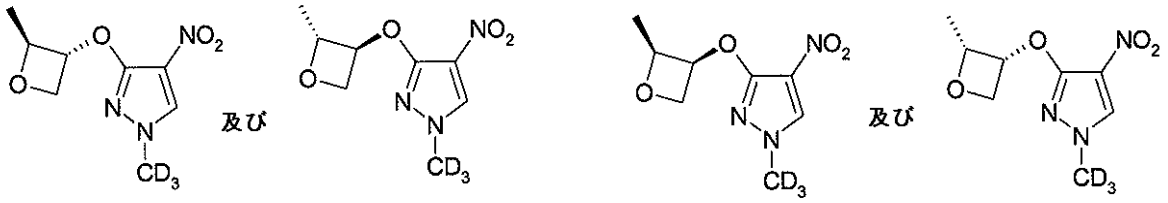


ヨードメタン－ｄ３　６．４２ｇ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム８．８３ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１５０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を室温で６．５時間撹拌し、次いで酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４．８ｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-d6）δ ｐｐｍ：9.1（ｓ、1Ｈ）。

【０２６０】

工程２：１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｔｒａｎｓ）並びに１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化９３】



２－メチルオキセタン－３－オール３．１６ｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１５．６３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールｆ　４．２ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を６５℃で７時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、第１の混合物２．２ｇ及び第２の混合物１．２５ｇを得た。

【０２６１】

第１の混合物を、ＮＭＲにより１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミｔｒａｎｓ混合物と特徴づけした。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０５分。

【０２６２】

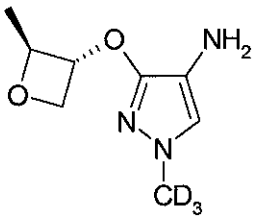
第２の混合物を、ＮＭＲにより１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４

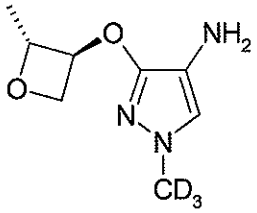
－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミｃｉｓ混合物と特徴づけた。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０２分。

【０２６３】

工程３：１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化９４】



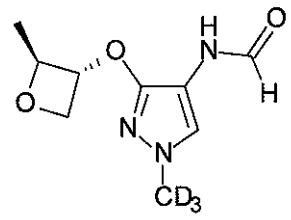
及び


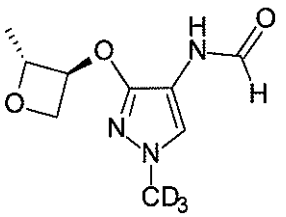
マイクロ波バイアルにおいて、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｔｒａｎｓ）２．２ｇ（１ｅｑ．）のメタノール４０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１．８３ｇ（２．８ｅｑ）及び炭素担持パラジウム（１０％）５４１ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を８５℃で３０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｔｒａｎｓ）１．９ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２６４】

工程４：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化９５】



及び


１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（ラセミｔｒａｎｓ）１．９ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸３．８７ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸３．５ｍＬ（８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中２％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセ

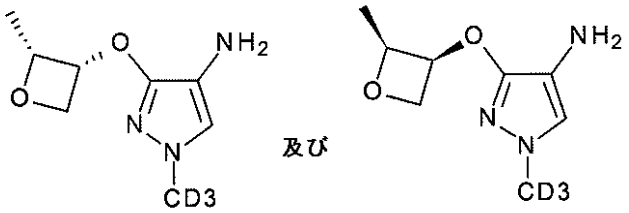
タン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）１．７ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６２分。

【０２６５】

中間体２２：１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｃｉｓ）

工程１：１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化９６】

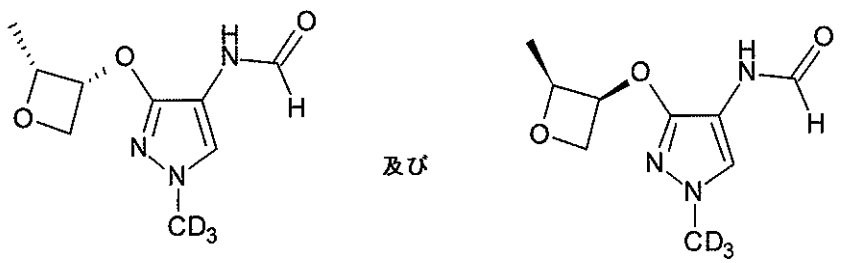


マイクロ波バイアルにおいて、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｃｉｓ）（中間体２１、工程２）１．２５ｇ（１ｅｑ．）のメタノール２０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１．０４ｇ（２．８ｅｑ）及び炭素担持パラジウム３０８ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を８５℃で３０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｃｉｓ）１ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０２６６】

工程２：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化９７】



１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，

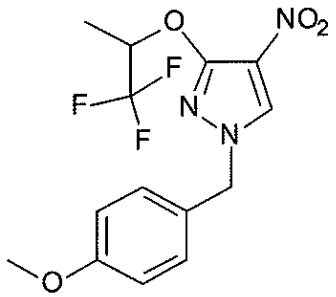
３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（ラセミｃｉｓ）１．０８ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸２．２ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸２ｍＬ（８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中２％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（ラセミｃｉｓ）０．９５ｇをベージュ色固体として得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５５分。

【０２６７】

中間体２３：Ｎ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化９８】

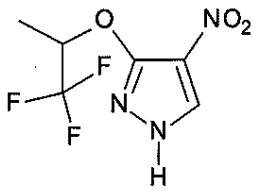


ラセミ１，１，１－トリフルオロ－２－プロパノール０．６６ｇ（１．０５ｅｑ．）及び炭酸セシウム３．５５ｇ（２ｅｑ．）を、１－（４－メトキシベンジル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程１）１．５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で４時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をイソプロピルエーテル１０ｍＬ中でトリチュレートし、沈殿物をろ過し、そして真空下で乾燥して、ラセミ１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール　２．０ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３４６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８６分。

【０２６８】

工程２：４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化９９】



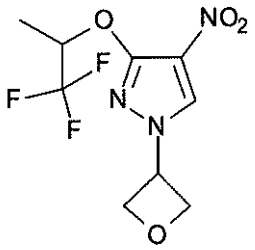
水４０ｍＬに溶解した硝酸アンモニウムセリウム（ＩＶ）８．１ｇ（２．５ｅｑ．）を、ラセミ１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール　２．ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル４０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で２時間撹拌し、１Ｍチオ硫酸ナトリウム

溶液２０ｍＬ及びジクロロメタン２０ｍＬ上に注いだ。水層を分離し、そしてジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジエチルエチルエーテル４０ｍＬ中でトリチュレートし、固形物をろ過し、真空下で乾燥して、ラセミ４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール　１．１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３９分。

【０２６９】

工程３：ラセミ４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾールの製造

【化１００】

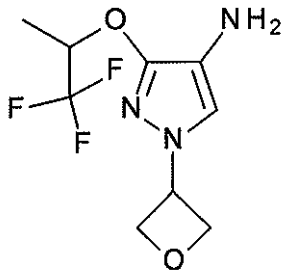


３－ヨード－オキセタン５８８μＬ（１．３ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．３ｇ（２ｅｑ．）を、ラセミ４－ニトロ－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］－１Ｈ－ピラゾール　１．１ｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１６ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２４時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール　７００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５７分。

【０２７０】

工程４：ラセミ１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－アミンの製造

【化１０１】



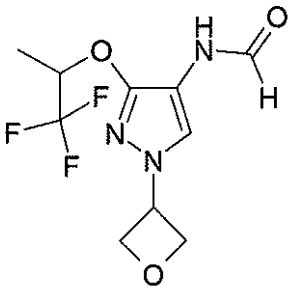
マイクロ波バイアルにおいて、ラセミ４－ニトロ－１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール　４５０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６２０ｍｇ（６ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１７０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で２０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中に入れて固形物をろ過し、そしてろ液を減圧下で濃縮して、ラセミ１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－アミン　５００ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製すること

なく次の工程に取り入れた。

【０２７１】

工程５：ラセミＮ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミドの製造

【化１０２】



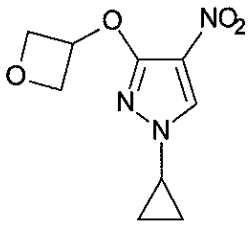
ラセミ１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－アミン　５００ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸７５０μＬ（３ｅｑ．）のギ酸７００μＬ（６ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で３０分間、そして室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミＮ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　５３０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２０分。

【０２７２】

中間体２４：　Ｎ－（１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

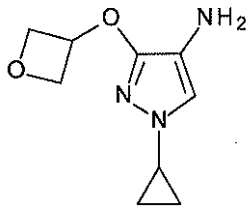
工程１：１－シクロプロピル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１０３】

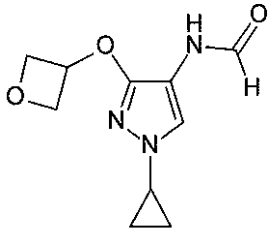


シクロプロピルボロン酸０．５９ｇ（２ｅｑ．）、４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン　０．８７ｇ（１ｅｑ．）、炭酸ナトリウム０．７ｇ（２ｅｑ．）、及び酢酸銅（ＩＩ）０．５９ｇ（１ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール）（中間体１３、工程３）０．６ｇ（１ｅｑ．）の１，２－ジクロロエタン２２ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を３時間還流し、次いで室温まで放冷し、ジクロロメタン及び水上に注ぎ、そしてセライトのパッドに通してろ過した。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中１０％～５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲル精製し、１－シクロプロピル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．６ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２６［Ｍ

＋１］＋；ｔ＝１．６９分。
【０２７３】
工程２：１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造
【化１０４】

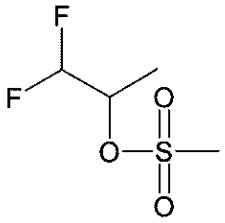


１－シクロプロピル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．６ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム４４２ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２６１ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮して１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。
【０２７４】
工程３：Ｎ－（１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造
【化１０５】



１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　４７８ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸０．９２４ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．６９ｍＬ（１８ｅｑ．）中に０℃で滴下した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残留物を、ヘプタン／酢酸エチル／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3（５０／４５／５）で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－シクロプロピル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３９０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ　２２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分。
【０２７５】
中間体２５：Ｎ－［１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド
工程１：メタンスルホン酸１，１－ジフルオロプロパン－２－イル（ラセミ）の製造

【化１０６】



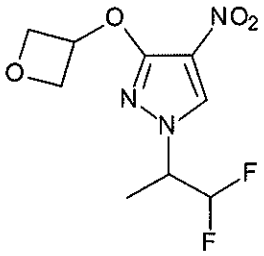
トリエチルアミン１．５ｍＬ（１．０５ｅｑ．）を、ラセミ１，１－ジフルオロプロパン－２－オール　１ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン２０ｍＬ中の溶液に加えた。混合物を０℃に冷却し、そしてメタンスルホン酸無水物１．８ｇ（１ｅｑ．）を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、そして２時間撹拌し、次いで酢酸エチル５０ｍＬ及びジエチルエーテル５０ｍＬ中に注いだ。有機層を水１０ｍＬで３回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、ラセミメタンスルホン酸１，１－ジフルオロプロパン－２－イル　１．５ｇを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：1.45 (m、3 H)；2.98 (s、3 H)；4.80 (m、1 H)；5.75 (dt、J=4.5及び53 Hz、1 H)。

【０２７６】

工程２：１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化１０７】

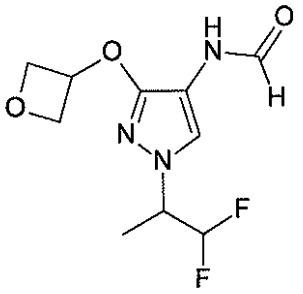


ラセミ　メタンスルホン酸１，１－ジフルオロプロパン－２－イル　２８２ｍｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム７０４ｍｇを、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程３）２００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で１８時間加熱した。この混合物をｄｅｃａｌｉｔｅでろ過し、アセトニトリル５ｍＬで２回洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～４０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　１００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２６４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１分。

【０２７７】

工程３：Ｎ－［１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化１０８】



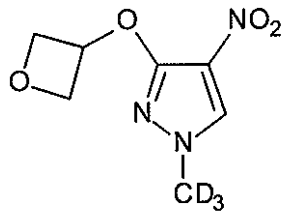
塩化アンモニウム（５ｅｑ．）１０１ｍｇ及び鉄１０６ｍｇ（５ｅｑ．）を、ラセミ１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　１００ｍｇのエタノール８ｍＬ及び水１．２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で１０分間撹拌し、セライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウムの飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン３ｍＬ中の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸１７９μＬ（５ｅｑ．）のギ酸２５８μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、ラセミ　Ｎ－［１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　６０ｍｇを褐色油状物として得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２６２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９２分。

【０２７８】

中間体２６：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１０９】

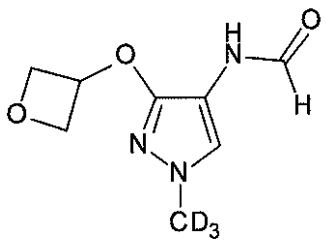


ヨードメタン－ｄ３（市販）１２６μＬ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム８８０ｍｇを、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（中間体１３、工程３）２５０ｍｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１時間撹拌し、そして酢酸エチル２０ｍＬ及びジエチルエーテル２０ｍＬの混合物に注いだ。有機層を水１０ｍＬで３回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～８０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　２１５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２０分。

【０２７９】

工程２：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１１０】



塩化アンモニウム２８４ｍｇ（５ｅｑ．）及び鉄２９７ｍｇ（５ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール２１５ｍｇのエタノール８ｍＬ及び水１．２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で１０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。

【０２８０】

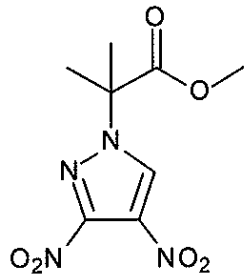
テトラヒドロフラン５ｍＬ中の残留物の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸５０３μＬ（５ｅｑ．）のギ酸７２２μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２０１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．６２分。

【０２８１】

中間体２７：Ｎ－（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：２－（３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸メチルの製造

【化１１１】

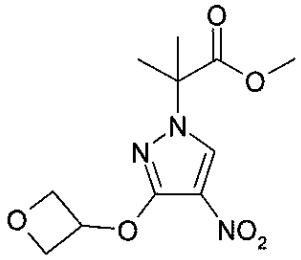


２－ブロモ－２－メチルプロパン酸メチル　１．６ｍＬ（１ｅｑ．）及び炭酸セシウム８．２ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）２ｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で４時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル５０ｍＬ及びジエチルエーテル１００ｍＬに注いだ。有機層を水５０ｍＬで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～４０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－（３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸メチル　１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２５７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２３分。

【０２８２】

工程２：２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチルの製造

【化１１２】

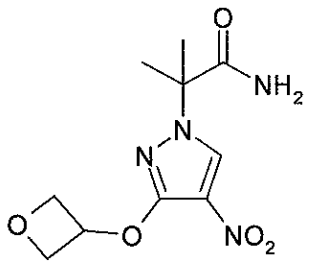


オキセタン－３－オール５７４ｍｇ（２ｅｑ．）及び炭酸セシウム３．１ｇ（２．５ｅｑ．）を、２－（３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－メチルプロパン酸メチル　１ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル５０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を１３０℃で１時間加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル３０ｍＬ及びジエチルエーテル５０ｍＬ上に注いだ。有機層を水２０ｍＬで２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～４０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　６０２ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２８６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１２分。

【０２８３】

工程３：２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンアミドの製造

【化１１３】

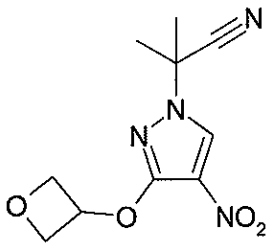


１２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液２．３４ｍＬ（４ｅｑ．）を、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　２ｇ（１ｅｑ．）のメタノール８ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を４０℃で１時間加熱し、次いで室温まで放冷して、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液を用いてｐＨを約１に調整した。この混合物を真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、対応する酸１．８ｇを得た。ジクロロメタン１００ｍＬ中で可溶化された残留物に、１，１’－カルボニルジイミダゾール１．３ｇ（１．１８ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで水酸化アンモニウム（１２Ｎ）２．９ｍＬ（５ｅｑ）を加えた。この混合物をさらに１５分間撹拌し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンアミド　１．５ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２７１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９１分。

【０２８４】

工程４：２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルの製造

【化１１４】

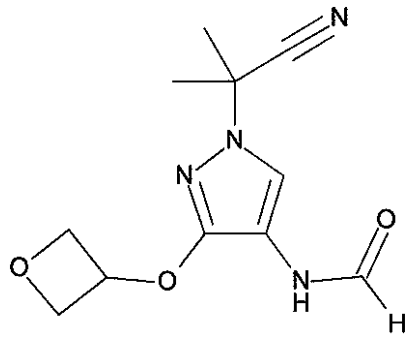


トリエチルアミン４．６４ｍＬ（６ｅｑ．）を、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンアミド　１．５ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を０℃で冷却し、そしてトリフルオロ酢酸無水物３．１４ｍＬ（４ｅｑ．）を加えた。反応混合物を室温まで昇温させて、１時間撹拌し、次いでジエチルエーテル５０ｍＬ及び水２０ｍＬ上に注いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル　１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２５３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１１分。

【０２８５】

工程５：Ｎ－（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１１５】



塩化アンモニウム１．０６ｇ（５ｅｑ．）及び鉄１．１１ｇ（５ｅｑ．）を、２－メチル－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル　１ｇのエタノール１６ｍＬ及び水４ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で１０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。

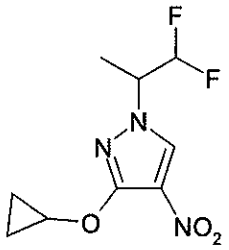
【０２８６】

テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の残留物の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸１．８７ｍＬ（５ｅｑ．）のギ酸２．６９ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　７５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２５１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９４分。

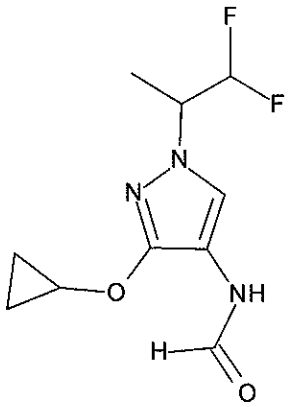
【０２８７】

中間体２８：（３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル

）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造
【化１１６】

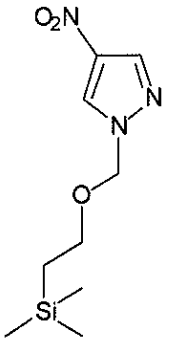


ラセミ３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２００ｍｇを、中間体２５、工程２に記載される基本的な手順に従って、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　３００ｍｇで開始して製造した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２４８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２７分。
【０２８８】
工程２：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造
【化１１７】

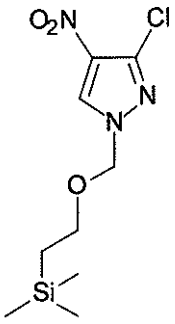


塩化アンモニウム２１６ｍｇ（５ｅｑ．）及び鉄２２６ｍｇ（５ｅｑ．）を、ラセミ３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２００ｍｇのエタノール８ｍＬ及び水１．２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で１０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。
【０２８９】
テトラヒドロフラン４ｍＬ中の残留物の溶液を、予め室温で３０分間混合した無水酢酸３８２μＬ（５ｅｑ．）のギ酸５４９μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、ラセミＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　４５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２４６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０１分。
【０２９０】
中間体２９：Ｎ－［３－（シクロプロポキシ）－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４

－イル］ホルムアミド
工程１：トリメチル－［２－［（４－ニトロピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル］シランの製造
【化１１８】



４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）１０ｇ（１ｅｑ．）を、乾燥テトラヒドロフラン１００ｍＬ中にアルゴン雰囲気下で溶解した。この混合物を－５℃に冷却し、そして水素化ナトリウム（鉱油中６０％）４．２４ｇ（１．２ｅｑ．）を少しずつ加えた。室温で１０分間撹拌した後、この混合物を０℃に冷却し、次いで２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（ＳＥＭ－Ｃｌ）１８ｍＬ（１．１５ｅｑ．）を滴下した。この混合物を室温で１．５時間撹拌し、そして氷及びジエチルエーテルを加えることによりクエンチした。有機層を分離し、そして水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、トリメチル－［２－［（４－ニトロピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル］シラン２１．３４ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２４２［Ｍ－Ｈ］；ｔ＝１．９５分。
【０２９１】
工程２：２－［（３－クロロ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シランの製造
【化１１９】



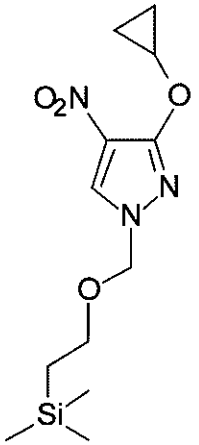
テトラヒドロフラン中１Ｎ　リチウムビス（トリメチルシリル）アミド５３ｍＬ（１．２ｅｑ．）を、トリメチル－［２－［（４－ニトロピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル］シラン　１０．８ｇ（１ｅｑ．）の乾燥テトラヒドロフラン８０ｍＬ中の溶液に－７８℃で滴下した。この混合物を－５０℃で３０分間撹拌し、次いで冷却して－７８℃に戻し、そしてペルクロロエタン１３．６６ｇ（１．３ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン５０ｍＬ中の溶液を滴下した。－７０℃で２時間撹拌した後、この混合物を１０％クエン酸水溶液及びジエチルエーテルでクエンチした。有機層を分離し、そして１０％クエン酸水溶液、水、そしてブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中５％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、２－［（３－クロロ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）メト

キシ］エチル－トリメチル－シラン　１０ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）、イオン化無し、ｔ＝１．６０分。

【０２９２】

工程３：２－［［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シランの製造

【化１２０】

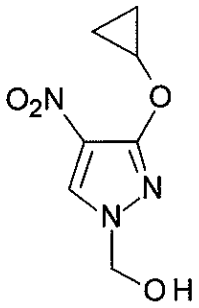


水素化ナトリウム（鉱油中６０％）５７６ｍｇ（２ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２０ｍＬ中の懸濁液を－１０℃に冷却し、そしてシクロプロパノール８３７ｍｇ（２ｅｑ．）を加えた。３０分間撹拌した後、無水テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の２－［（３－クロロ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン　２ｇ（１ｅｑ．）を加えた。この混合物を５℃で３０分間撹拌し、そして１０％クエン酸水溶液及びジエチルエーテルでクエンチした。有機層を分離し、そして水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、２－［［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン　２．１ｇを得た。残留物をさらに精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（方法Ｈ）、イオン化無し、ｔ＝１．２５分。

【０２９３】

工程４：［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メタノールの製造

【化１２１】



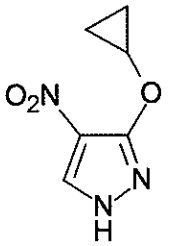
１Ｎ塩酸溶液　１００ｍＬ（４．８ｅｑ．）を、２－［［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メトキシ］エチル－トリメチル－シラン　６．２８ｇ（１ｅｑ．）の乾燥アセトニトリル２００ｍＬ中の溶液に加えた。４０℃で３時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷却し、そして溶媒を真空下で除去した。水層をジクロロメタンで４回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリ

カゲルで精製し、［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メタノール　４．７２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｇ）、ｍ／ｚ２００［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４９分。

【０２９４】

工程５：３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１２２】

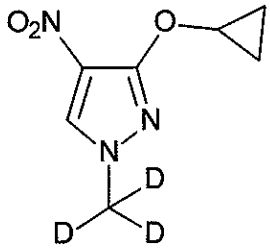


３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メタノール　２．８６ｇ（１ｅｑ．）のメタノール２０ｍＬ及びＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3　１００ｍＬ中の溶液を、室温で終夜撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２．５ｇを得た。ＭＳｍ／ｚ１７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８８分。

【０２９５】

工程６：３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾールの製造

【化１２３】

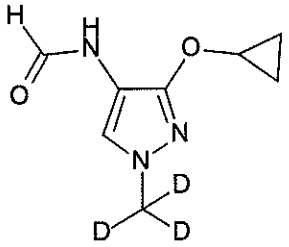


ヨードメタン－ｄ３（市販）４６μＬ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム３０８ｍｇ（２ｅｑ．）を、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８０ｍｇ（１ｅｑ．）の乾燥アセトニトリル１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物をろ過してアセトニトリルで洗浄し、そして溶媒を濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～４０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール　７５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）、ｍ／ｚ１８７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９４分。

【０２９６】

工程７：Ｎ－［３－（シクロプロポキシ）－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］ホルムアミドの製造

【化１２４】



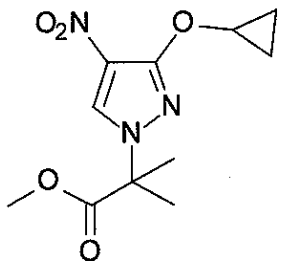
鉄粉１１２．５ｍｇ（５．０ｅｑ．）及び塩化アンモニウム１０８．０ｍｇ（５．０ｅｑ．）を、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール７５ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール８ｍＬ及び水２ｍＬの混合物中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で３０分間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そしてろ液を減圧下で濃縮した。残留物を乾燥テトラヒドロフラン１０ｍＬに入れて、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１９０μＬ（５ｅｑ．）のギ酸２７３μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－［３－（シクロプロポキシ）－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　２５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３７分。

【０２９７】

中間体３０：Ｎ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－（シクロプロポキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド

工程１：２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン酸メチルの製造

【化１２５】

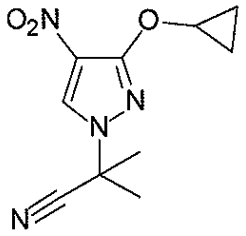


炭酸カリウム２．６ｇ（２．５ｅｑ．）を、［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］メタノール（中間体２９、工程４）１．５ｇ（１ｅｑ．）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド４５ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を７０℃で２時間加熱し、続いて２－ブロモ－２－メチルプロパン酸メチル　１．３ｍＬ（１．３ｅｑ．）を加えた。得られた混合物をさらに３時間７０℃で撹拌した後、水を加えて反応をクエンチした。水層を酢酸エチル／ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～１０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン酸メチル　１．７８ｇを無色油状物として得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６３分。

【０２９８】

工程２：２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパンニトリルの製造

【化１２６】

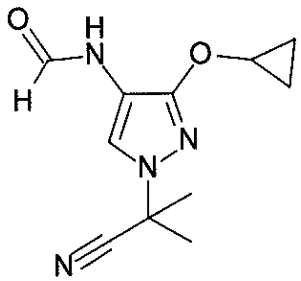


２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパン酸メチル　１．７８ｇ（１ｅｑ．）のＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3　６０ｍＬ中の溶液を室温で２日間撹拌し、次いで反応混合物を真空下で濃縮した。残留物を乾燥テトラヒドロフラン３０ｍＬ中に入れて、トリフルオロ酢酸無水物１ｍＬ（１．１ｅｑ．）及びトリエチルアミン２ｍＬ（２．２ｅｑ．）を０℃で加えた。反応混合物を１時間撹拌した後、水及びジエチルエーテルを加えて反応をクエンチした。水層を分離し、そしてジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパンニトリル　１．３５ｇを得た。残留物をさらに精製することなく使用した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２５分。

【０２９９】

工程３：Ｎ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－（シクロプロポキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミドの製造

【化１２７】



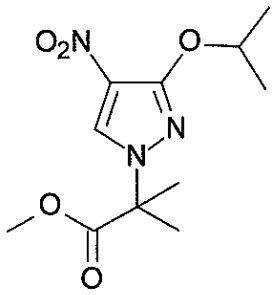
鉄粉５８．０ｍｇ（５．０ｅｑ．）及び塩化アンモニウム５９．０ｍｇ（５．０ｅｑ．）を、２－［３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル］－２－メチル－プロパンニトリル　５０ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール４ｍＬ及び水２ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で３０分間加熱し、次いで室温まで放冷した。反応混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そしてろ液を減圧下で濃縮した。残留物を乾燥テトラヒドロフラン１０ｍＬに入れて、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１００μＬ（５ｅｑ．）のギ酸１４４μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－（シクロプロポキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　４６ｍｇを得た。ＭＳｍ／ｚ２３５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０３分。

【０３００】

中間体３１：Ｎ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－イソプロポキシ－ピラゾール－４－イル］ホルムアミド

工程１：２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸メチルの製造

【化１２８】

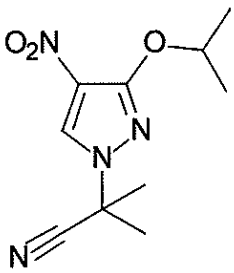


３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）（１ｅｑ．）を、乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド７０ｍＬにアルゴン雰囲気下で溶解した。この混合物を－５℃に冷却し、そして水素化ナトリウム（鉱油中６０％）９４１ｍｇ（１．３５ｅｑ．）を少しずつ加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで２－ブロモ－２－メチルプロパン酸メチル　３．０４ｍＬ（１．３５ｅｑ．）を加えた。得られた混合物を２日間撹拌した後、水を加えて反応をクエンチした。水層を酢酸エチル及びジエチルエーテルの５０／５０混合物で２回抽出した。有機層を水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～６０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸メチル　３．３ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７６分。

【０３０１】

工程２：２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパンニトリルの製造

【化１２９】

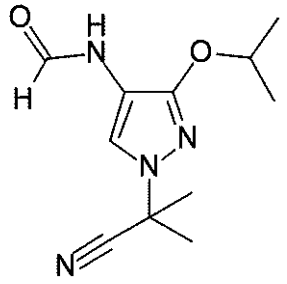


２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン酸メチル　３ｇ（１ｅｑ．）のＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3　１００ｍＬ中の溶液を、１００℃で１８時間加熱し、次いで反応混合物を室温まで冷却し、そして真空下で濃縮した。残留物を無水テトラヒドロフラン５０ｍＬに入れて０℃に冷却し、そしてトリフルオロ酢酸無水物２．０６ｍＬ（１．２ｅｑ．）及びトリエチルアミン４．２４ｍＬ（２．５ｅｑ．）を加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌した後、水及びジエチルエーテルを加えて反応をクエンチした。水層を分離し、そしてジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中１０～１５％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、真空下での濃縮後に、２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパンニトリル２．６ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）：ｍ／ｚ２３９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６７分。

【０３０２】

工程３：Ｎ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－イソプロポキシ－ピラゾール－４－イル］ホルムアミドの製造

【化１３０】



鉄３．０５ｇ（５ｅｑ．）を、２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパンニトリル　２．６ｇのエタノール９０ｍＬ、水１０ｍＬ、及び酢酸５ｍＬ中の溶液に８０℃で加えた。反応混合物を８０℃で２０分間激しく撹拌し、そしてこの混合物を冷却し、そしてセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル１００ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。

【０３０３】

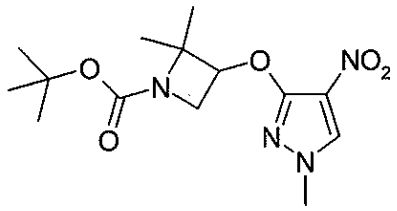
テトラヒドロフラン１５ｍＬ中の残留物の溶液を、予め室温で３０分間混合された無水酢酸４．１２ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸３．３５ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで酢酸エチル１００ｍＬ及び１０％炭酸ナトリウム１００ｍＬを用いて３０分間激しく撹拌しながらクエンチした。有機層を分離し、そして１０％炭酸ナトリウム水溶液５０ｍＬで２回洗浄し、次いで真空下で濃縮した。残留物をトルエン１００ｍＬに入れて真空下で濃縮した。残留物を、７０／３０ペンタン／エーテル混合物１００ｍＬ中でトリチュレートし、そして固形物をろ過してＮ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－イソプロポキシ－ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　２．０６ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）：ｍ／ｚ２３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３７分。

【０３０４】

中間体３２：Ｎ－（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

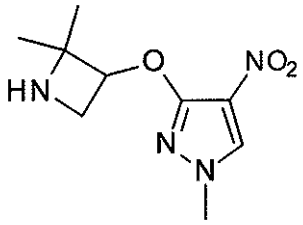
工程１：２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　（ラセミ）の製造

【化１３１】

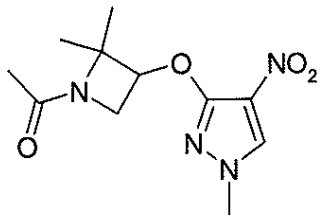


ラセミ３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルアゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　４８２ｍｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．５ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）４００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル８ｍＬの溶液に加えた。この混合物を８０℃で５時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和溶液２０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～２０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒ

ｔ－ブチル　４６０ｍｇを得た。
ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６９分。
【０３０５】
工程２：３－（（２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造
【化１３２】

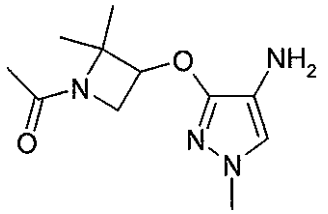


トリフルオロ酢酸５．５ｍＬ（１９ｅｑ．）を、ラセミ　２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル　１．２ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を２時間室温で撹拌した。この混合物を真空下で濃縮し、次いでメタノール１０ｍＬに溶解して、７Ｍメタノール性アンモニア溶液３０ｍＬで１時間処理し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％７Ｍメタノール性アンモニア溶液のグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　３－（（２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．２２－０．２７分。
【０３０６】
工程３：１－（２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　（ラセミ）の製造
【化１３３】



トリエチルアミン１．１４ｍＬ（４ｅｑ．）を、ラセミ　３－（（２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４６０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２３ｍＬの溶液に加えた。この混合物を０～５℃に冷却し、そしてアセチルクロリド２９２μＬ（２ｅｑ）を加えた。この混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで室温で３０分間撹拌した。この混合物を酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和溶液２０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　１－（２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　３６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１３分。
【０３０７】
工程４：１－（３－（（４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）－２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　（ラセミ）の製造

【化１３４】

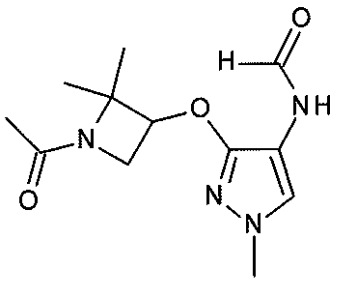


マイクロ波バイアルにおいて、ラセミ　１－（２，２－ジメチル－３－（（１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　３１０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１２ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム５１５ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）８６ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をクロロメタンに入れてろ過し、そしてろ液を減圧下で濃縮して、ラセミ　１－（３－（（４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）－２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　２６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２３９［Ｍ＋１］＋；保持時間：デッドボリューム。

【０３０８】

工程５：Ｎ－（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化１３５】



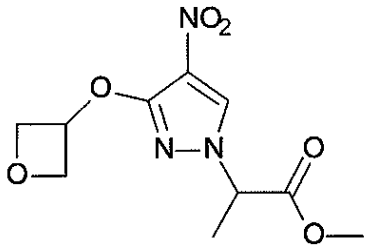
ラセミ　１－（３－（（４－アミノ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）－２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル）エタン－１－オン　２６４ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２．６ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸４１６μＬ（３ｅｑ．）のギ酸３７４μＬ（６ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をトルエン中に入れて真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　Ｎ－（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９２分。

【０３０９】

中間体３３：－２－（４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　（ラセミ）

工程１：　－２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル（ラセミ）の製造

【化１３６】

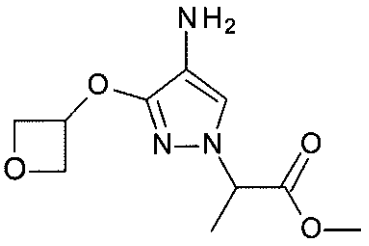


ラセミ　２－ブロモプロピオン酸メチル９２３μＬ（１ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（中間体１３、工程３）１５００ｍｇ（１ｅｑ．）及び炭酸セシウム５２８０ｍｇ（２ｅｑ．）のアセトニトリル４５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２．５時間加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物を酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を塩化ナトリウム飽和溶液２０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中１０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　５９４ｍｇを得た。ＭＳ方法Ｂ：ｍ／ｚ２７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１９分。

【０３１０】

工程２：２－（４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　（ラセミ）の製造

【化１３７】

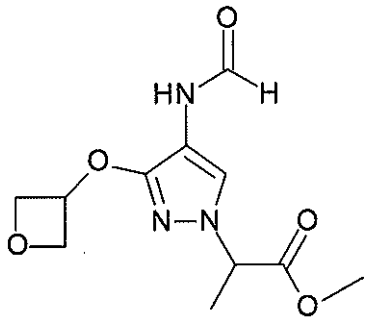


鉄３３５ｍｇ（３ｅｑ．）及び塩化アンモニウム３２１ｍｇ（３ｅｑ．）を、ラセミ２－（４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　５４２ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール２０ｍＬ、水５ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を９０℃で２．５時間激しく撹拌し、そしてこの混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル１００ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、ラセミ　－２－（４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　４５４ｍｇを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用する。

【０３１１】

工程３：２－（４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　（ラセミ）の製造

【化１３８】



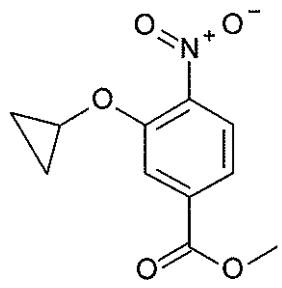
ラセミ　２－（４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　４５４ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１４ｍＬ中の溶液を、予め５５分間室温で混合された無水酢酸０．７１ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸０．５７ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に５℃で滴下した。反応混合物を５℃で５分間、室温で１．５時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中１０～３０％アセトンのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　２－（４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル　３６６ｍｇを得た。ＭＳ方法Ａ：ｍ／ｚ２７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分。

【０３１２】

中間体３４：３－（シクロプロポキシ）－４－ホルムアミド－安息香酸メチル

工程１：３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－安息香酸メチルの製造

【化１３９】

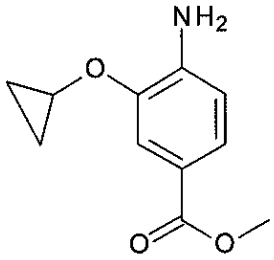


シクロプロパノール０．８４３ｍＬ（２ｅｑ）の無水テトラヒドロフラン３５ｍＬ中の溶液をアルゴン下で０℃まで撹拌した。［ビス（トリメチルシリル）アミノ］リチウム（ＴＨＦ中１Ｍ）の溶液７．８３ｍＬ（１．２ｅｑ．）を滴下した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで無水テトラヒドロフラン４０ｍＬ中の３－フルオロ－４－ニトロ－安息香酸メチル　１．３ｇ（１ｅｑ．）を滴下した。この混合物を室温で４時間撹拌し、０℃に冷却し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液５０ｍＬでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した（５０ｍＬで３回）。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、そしてヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－安息香酸メチル　３８０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｈ）：ｍ／ｚ２３８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５３分。

【０３１３】

工程２：４－アミノ－３－（シクロプロポキシ）安息香酸メチルの製造

【化１４０】

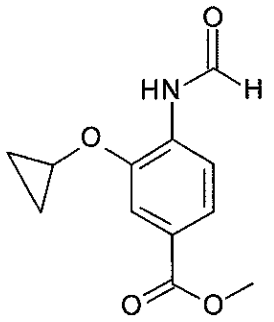


塩化アンモニウム１８６ｍｇ（３ｅｑ．）及び鉄１９４ｍｇ（３ｅｑ．）を、３－（シクロプロポキシ）－４－ニトロ－安息香酸メチル　２７５ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール７ｍＬ及び水２ｍＬ中の撹拌溶液に加えた。反応混合物を９０℃で１時間加熱した。この混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル中に入れて水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中２～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－アミノ－３－（シクロプロポキシ）ベンゾアート　２８０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｈ）ｍ／ｚ２０８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６９分。

【０３１４】

工程３：３－（シクロプロポキシ）－４－ホルムアミド－安息香酸メチルの製造

【化１４１】



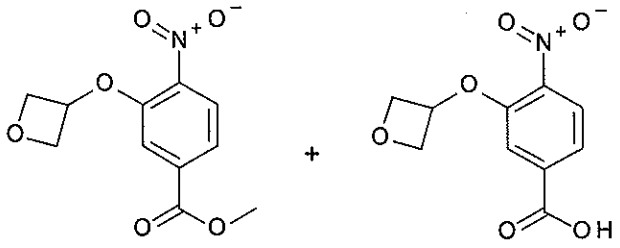
４－アミノ－３－（シクロプロポキシ）安息香酸メチル　２８０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン４ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸０．５１０ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸０．４１４ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間３０分撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル中に入れて、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、次いで水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてろ過した。ろ液を真空下で濃縮して、３－（シクロプロポキシ）－４－ホルムアミド－安息香酸メチル　２５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２３６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９９分。

【０３１５】

中間体３５：４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル

工程１：４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル及び４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸の製造

【化１４２】

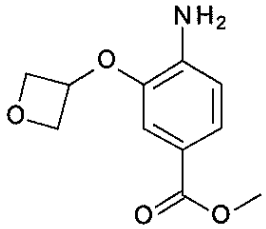


ナトリウム１．４ｇ（１．９ｅｑ．６０％油分散）を、０℃に冷却したオキセタン－３－オール　２．２３ｇ（２ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン５０ｍＬ中の溶液に少しずつ加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いでメチル　３－フルオロ－４－ニトロ－安息香酸メチル　３ｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液を加えた。この混合物を室温まで昇温させ、そして室温で１時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、そして酢酸エチル５０ｍＬで３回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そしてろ過した。ろ液を真空で濃縮した。残留物を、ヘプタン２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　９００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９７分。水層を塩酸５Ｎ溶液を用いて水層をｐＨ＝５まで酸性化し、次いで酢酸エチル５０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸　１．５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６９分。

【０３１６】

工程２：４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルの製造

【化１４３】

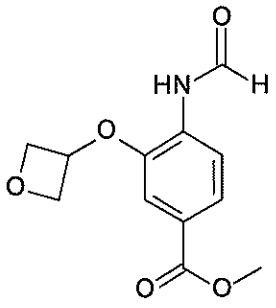


マイクロ波バイアルにおいて、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　５００ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム３５５ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２１０ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を８５℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮して４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　４４０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５５分。

【０３１７】

工程３：４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルの製造

【化１４４】



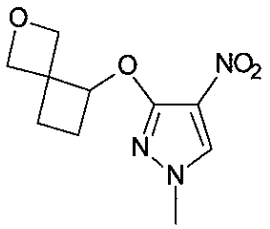
４－アミノ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　４４０ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン４ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸０．７５ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸０．６８ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮して４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　４３５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５９分。

【０３１８】

中間体３６：（Ｎ－（３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１４５】

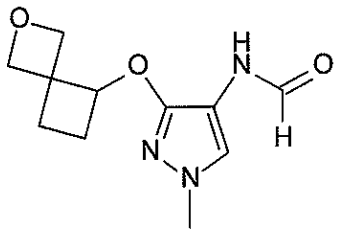


２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－オール（市販）４３０ｍｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．９ｇ（２ｅｑ．）を、１－メチル－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）５００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を７０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　５９５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６７分。

【０３１９】

工程２：Ｎ－（３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１４６】



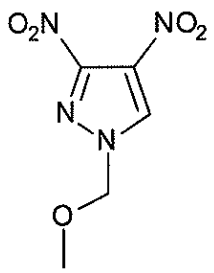
マイクロ波バイアルにおいて、３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　６００ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１６ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム４４８ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２６７ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン２ｍＬに溶解し、そしてこの溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸９４６μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．７３ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を５℃で５分間、室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をトルエン５０ｍＬに入れて真空下で濃縮し、Ｎ－（３－（（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３９５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ　２３８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３９分。

【０３２０】

中間体３７：Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）

工程１：１－（メトキシメチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１４７】

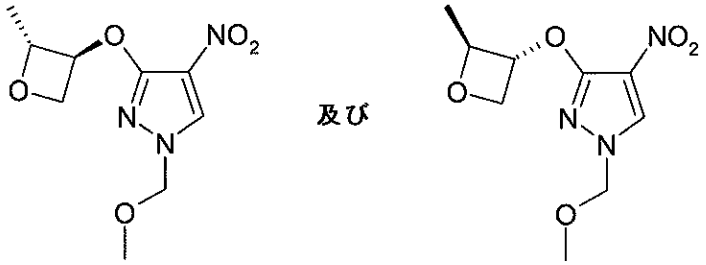


クロロ（メトキシ）メタン３５７ｍｇ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム８８３ｍｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）０．５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で２時間撹拌し、次いで酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０～５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メトキシメチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４８５ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：3.35（s、3 H）；5.5（s、2H）；9.32（s、1H）。

【０３２１】

工程２：１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化１４８】



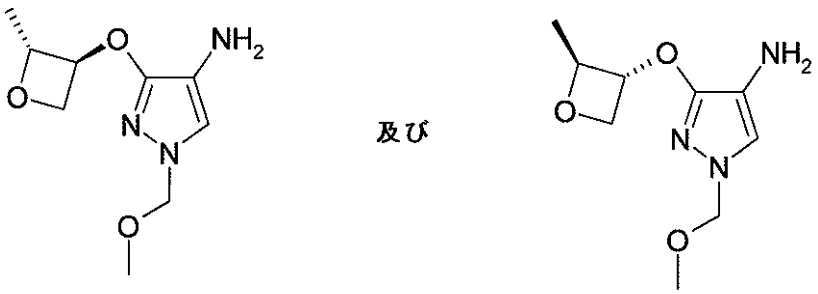
及び

２－メチルオキセタン－３－オール　７１４ｍｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム４．２３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メトキシメチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１３１０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１７ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で２時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中１０％～５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、ＮＭＲによりラセミｔｒａｎｓと特徴づけられた１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの混合物５０１ｍｇ（ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１３分）、並びにＮＭＲによりラセミｃｉｓと特徴づけられた１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの混合物９４０ｍｇ（ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１７分）を得た。

【０３２２】

工程３：１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化１４９】



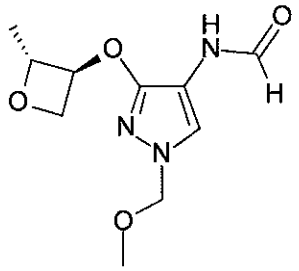
及び

マイクロ波バイアルにおいて、１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールのラセミ混合物５０１ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム３７１ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２２０ｍｇ（０．０５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

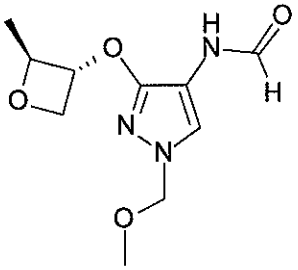
【０３２３】

工程４：Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化１５０】



及び



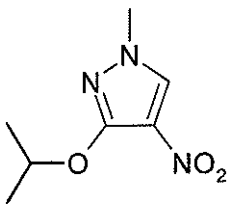
１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのラセミ混合物４３９ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸７７９μＬ（４ｅｑ．）のギ酸１．７６ｍＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を１時間０℃で撹拌した。残留物を真空下で濃縮し、そしてヘプタン／ＡｃＯＥｔ／ＭｅＯＨ中７ＮＮＨ$_3$（５０／４５／５）で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メトキシメチル）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの混合物（ラセミｔｒａｎｓ）３８７ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８５分　（ラセミｔｒａｎｓ）。

【０３２４】

中間体３８：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－イソプロポキシ－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１５１】

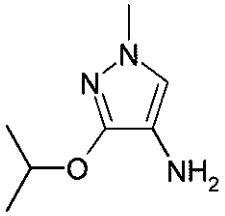


ヨードメタン４３８μＬ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．６１ｇ（２ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）１ｇ（１ｅｑ．）のＮ－メチルピロリジノン３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を７０℃で１時間加熱し、そして酢酸エチル１００ｍＬ及びジエチルエーテル１００ｍＬの混合物に注いだ。有機層を水１００ｍＬで３回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン／酢酸エチル８５／１５混合物で溶出してシリカゲルで精製し、３－イソプロポキシ－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１ｇを白色固体として得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１８６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０８分。

【０３２５】

工程２：３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化１５２】

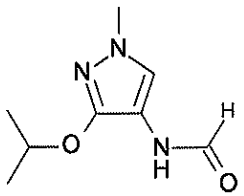


鉄１．５１ｇ（５ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１ｇのエタノール５０ｍＬ、水１ｍＬ及び酢酸１０ｍＬ中の溶液に８０℃で加えた。反応混合物を８０℃で２０分間激しく撹拌し、そしてこの混合物を室温まで冷却し、セライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル１００ｍＬで希釈し、そして炭酸ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　６５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）；ｍ／ｚ１５６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７８分。

【０３２６】

工程３：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１５３】



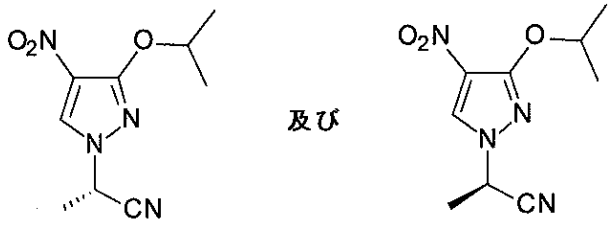
３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　３ｇのテトラヒドロフラン１０ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸５．９１ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸４．８ｍＬ（８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで酢酸エチル１００ｍＬ及び炭酸ナトリウム１０％水溶液１００ｍＬで３０分間激しく撹拌しながらクエンチした。有機層を分離し、そして炭酸ナトリウム１０％水溶液５０ｍＬで２回洗浄し、次いで真空で濃縮した。残留物を、７０／３０　シクロヘキサン／酢酸エチル混合物で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド２．１８ｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）；ｍ／ｚ　１８４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８０分。

【０３２７】

中間体３９：（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：（Ｒ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルの製造

【化１５４】

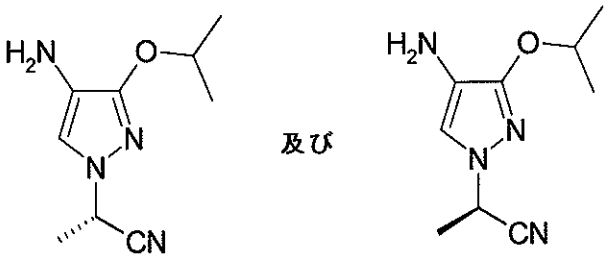


２－ブロモプロパンニトリル１．２１ｍＬ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム３．２３ｇ（２ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）２ｇ（１ｅｑ．）の１－メチル－２－ピロリジノン（ＮＭＰ）２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１時間撹拌し、次いで酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物２．２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３４分。

【０３２８】

工程２：（Ｒ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルの製造

【化１５５】

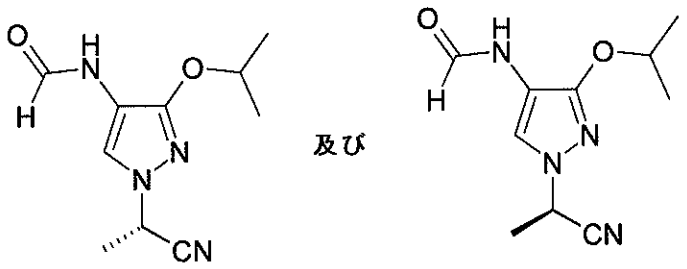


塩化アンモニウム（３ｅｑ．）６８０ｍｇ及び鉄７１０ｍｇ（３ｅｑ．）を、（Ｒ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物９５０ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール２５ｍＬ及び水７ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を９０℃で７時間加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに入れて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物８５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ１９５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．５９分。

【０３２９】

工程３：（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１５６】



（Ｒ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－アミノ－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物１．４ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸２．７２ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸２．２１ｍＬ（８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに入れて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を、ジクロロメタン中２％メタノールで溶出してシリカゲルで精製した。得られた油状物をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートし、そして沈殿物をろ過して、（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物１．１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．２７分。

【０３３０】

キラル分離をラセミ混合物１．１ｇに対して行い、最初に溶出する異性体４８８ｍｇ及び２番目に溶出する異性体５０３ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン９０／エチルアルコール１０；流量４００ｍＬ／分）

ピーク１（第１の異性体）：ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．２７分。

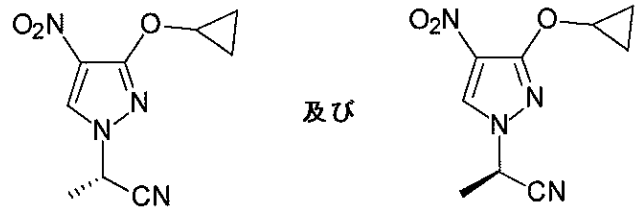
ピーク２（第２の異性体）：ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．２７分。

【０３３１】

中間体４０：Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：（Ｒ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルの製造

【化１５７】



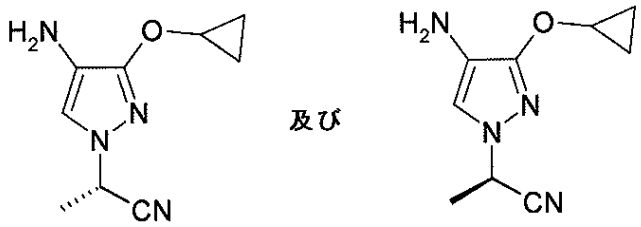
２－ブロモプロパンニトリル４９１μＬ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．３１ｇ（２ｅｑ．）を、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２９、工程５）０．８ｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）８ｍＬ中の溶

液に加えた。この混合物を室温で３．５時間撹拌し、次いで酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物７５５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９６分。

【０３３２】

工程２：（Ｒ）－２－（４－アミノ－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－アミノ－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルの製造

【化１５８】



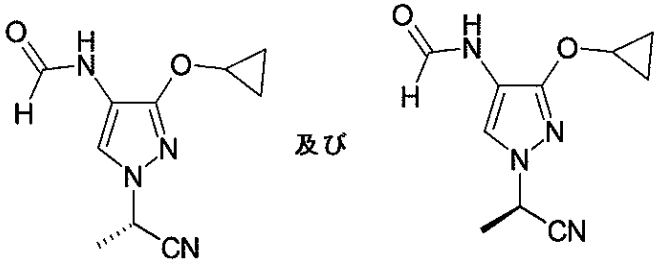
及び

塩化アンモニウム（３ｅｑ．）５４５ｍｇ及び鉄５７０ｍｇ（３ｅｑ．）を、（Ｒ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリルのラセミ混合物７５５ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール２０ｍＬ及び水５ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を９０℃で１．５時間加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに入れて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３３３】

工程３：（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１５９】



及び

（Ｒ）－２－（４－アミノ－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル及び（Ｓ）－２－（４－アミノ－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパンニトリル　０．６５ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．２８ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸２．３３ｍＬ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－シクロプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルム

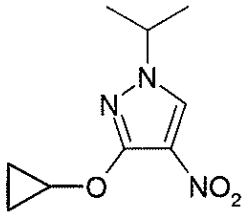
アミドのラセミ混合物６２０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４２分。

【０３３４】

中間体４１：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１６０】

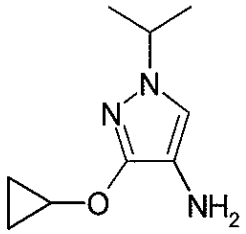


２－ヨードプロパン６０３ｍｇ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム８１７ｍｇ（２ｅｑ．）を、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２９、工程５）０．５ｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で１時間加熱し、そして酢酸エチル１００ｍＬ及びジエチルエーテル１００ｍＬの混合物に注いだ。有機層を水１００ｍＬで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、８０／２０ヘプタン／酢酸エチル混合物で溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２７３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１７分。

【０３３５】

工程２：３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化１６１】

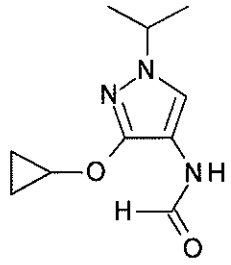


マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２７３ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール８ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム２３６ｍｇ（２．８ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１３８ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を更に精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３３６】

工程３：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１６２】



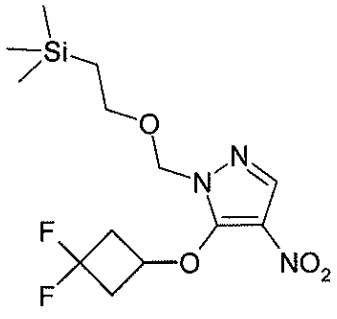
３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　２３４ｍｇのテトラヒドロフラン２ｍＬ中の溶液を、予め３０分間０℃で混合された無水酢酸４８８μＬ（４ｅｑ．）のギ酸８９２μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、５０／５０ヘプタン／酢酸エチル混合物で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１５５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）；ｍ／ｚ２１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５５分。

【０３３７】

中間体４２：Ｎ－（３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：５－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１６３】

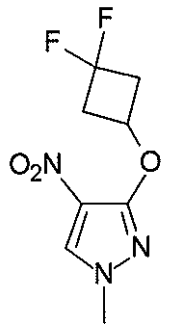


水素化ナトリウム（鉱油中６０％）２８８ｍｇ（２ｅｑ．）の乾燥テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の懸濁液を－１０℃に冷却し、そして３，３－ジフルオロシクロブタン－１－オール　７７９ｍｇ（２ｅｑ．）を加えた。３０分間撹拌した後、乾燥テトラヒドロフラン５ｍＬ中の２－［（３－クロロ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）メトキシ］エチル－トリメチル－シラン（中間体２９、工程２）１ｇ（１ｅｑ．）を加えた。この混合物を５℃で３０分間撹拌し、そして１０％クエン酸水溶液及びジエチルエーテルでクエンチした。有機層を分離し、そして水で２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、５－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　１．５ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（方法Ａ）：イオン化無し；ｔ＝３．１３分。

【０３３８】

工程２：３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１６４】

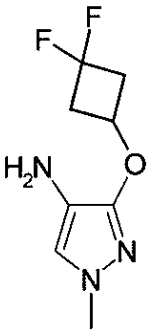


１Ｎ塩酸溶液３２ｍＬ（７．５ｅｑ．）を、５－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　１．５ｇ（１ｅｑ．）の乾燥アセトニトリル３２ｍＬ中の溶液に加えた。４０℃に４時間加熱した後、反応混合物を室温まで冷却し、そして水酸化ナトリウム１Ｎ水溶液３２ｍＬを加えることによりｐＨ７に中和した。反応混合物を酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して黄色固体７１１ｍｇを得、これをＮ－メチルピロリジノン２５ｍＬに溶解した。ヨードメタン２４４μＬ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム８９７ｍｇ（２ｅｑ．）をこの溶液に加えた。この混合物を８０℃で２時間加熱し、そして酢酸エチル２００ｍＬ及びジエチルエーテル２００ｍＬの混合物に注いだ。有機層を水１００ｍＬで３回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、８０／２０～５０／５０ヘプタン／酢酸エチル混合物で溶出してシリカゲルで精製し、３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　７２５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ　２３４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２５分。

【０３３９】

工程３：３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの製造

【化１６５】

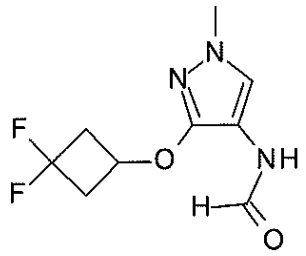


塩化アンモニウム９４６ｍｇ（５ｅｑ．）及び鉄９８８ｍｇ（５ｅｑ．）を、３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８２５ｍｇ（１ｅｑ．）のエタノール２５ｍＬ及び水３．８ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で１時間加熱し、次いで室温まで放冷した。この混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに入れて水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　５７９ｍｇを橙色粘性物質として得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３４０】

工程４：Ｎ－（３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１６６】



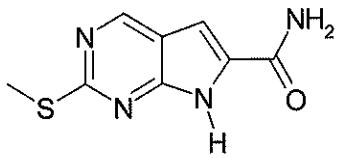
３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　５７９ｍｇのテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液を、予め３０分間混合された無水酢酸１．０８ｍＬ（４ｅｑ．）のギ酸８７５μＬ（８ｅｑ．）中の０℃に冷却した溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで３０分間室温で撹拌して、真空下で濃縮した。残留物を、５０／５０ヘプタン／酢酸エチル混合物で溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－（３，３－ジフルオロシクロブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３７４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）；ｍ／ｚ２３２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９７分。

【０３４１】

中間体４３：２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

工程１：２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドの製造

【化１６７】

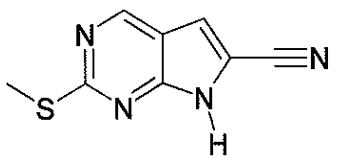


密閉チューブにおいてメタノール中７Ｎアンモニア溶液２００ｍＬ中の２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）２ｇ（１ｅｑ．）を３日間室温で撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル５０ｍＬ中でトリチュレートし、そして不溶物をろ過し、そして真空下で乾燥して２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　１．８ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２０９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８８分。

【０３４２】

工程２：２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化１６８】



トリフルオロ酢酸無水物４．２５ｍＬ（３．６ｅｑ．）及びトリエチルアミン５．３１ｍＬ（４．５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１ｅｑ．）１．７５ｇの無水テトラヒドロフラン３１ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加えた。この混合物を１時間０℃から室温で撹拌し、次いで水

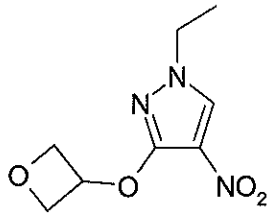
２００ｍＬに注いだ。沈殿物を真空ろ過し、そしてジエチルエーテルでトリチュレートして、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル１．３ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ１９１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７２分。

【０３４３】

中間体４４：Ｎ－（１－エチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－エチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１６９】

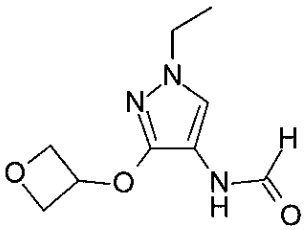


ヨードエタン２２８μＬ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．２３ｇ（２ｅｑ．）を、４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール（中間体１３、工程３）３５０ｍｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１時間撹拌し、そして酢酸エチル１００ｍＬ及びジエチルエーテル１００ｍｌの混合物に注いだ。有機層を水１５０ｍＬで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～８０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－エチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　３７４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９７分。

【０３４４】

工程２：Ｎ－（１－エチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１７０】



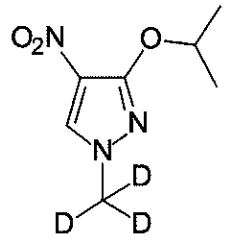
Ｎ－（１－エチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２００ｍｇを、中間体２６、工程２に記載される基本的な手順に従って、１－エチル－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール３７３ｍｇから始めて製造した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７８分。

【０３４５】

中間体４５：Ｎ－［３－イソプロポキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド

工程１：３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾールの製造

【化１７１】

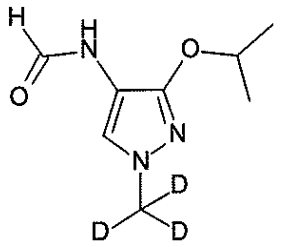


３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール　１．４３ｇを、中間体２６、工程１において記載される基本的な手順に従って、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１．５ｇから始めて製造した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１８９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１１分。

【０３４６】

工程２：Ｎ－［３－イソプロポキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］ホルムアミドの製造

【化１７２】



塩化アンモニウム（５ｅｑ．）１７０ｍｇ及び鉄１７８ｍｇ（５ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール　１２０ｍｇのエタノール８ｍＬ及び水１．２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を激しく撹拌しながら１０分間８０℃で加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を酢酸エチル２０ｍＬで希釈し、そして塩化ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して残留物を形成した。

【０３４７】

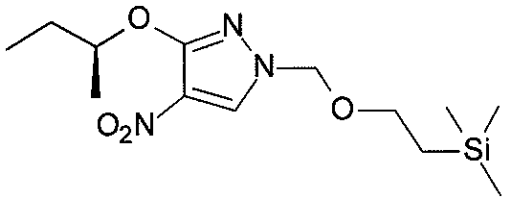
テトラヒドロフラン３ｍＬ中の残留物の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸３０１μＬ（５ｅｑ．）のギ酸４３３μＬ（１８ｅｑ．）中の溶液に滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－［３－イソプロポキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　９５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１８７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８３分。

【０３４８】

中間体４６：（Ｓ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：（Ｓ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１７３】

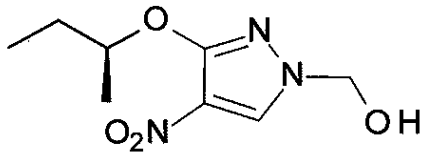


（Ｓ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　７８５ｍｇを、中間体２９の工程３に記載される基本的な手順に従って、５－クロロ－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　１ｇから始めて製造した。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚイオン化無し；ｔ＝２．１４分。

【０３４９】

工程２：（Ｓ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノールの製造

【化１７４】

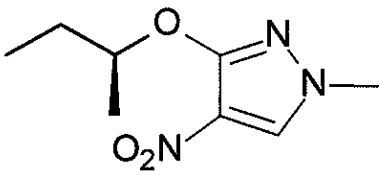


中間体２９の工程４に記載される基本的な手順に従って、（Ｓ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　７８５ｍｇを、（Ｓ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノール　４９５ｍｇに変換した。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３５０】

工程３：（Ｓ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１７５】

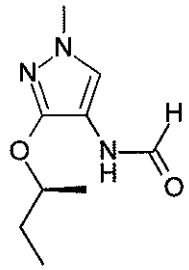


ヨードメタン２３０μＬ（１．１ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．１６ｇ（２．５ｅｑ．）を、（Ｓ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノール　４９５ｍｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を６０℃で２時間撹拌し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル１００ｍＬ及びジエチルエーテル１００ｍＬの混合物に注いだ。有機層を水１５０ｍＬで３回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～６０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｓ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　３６７ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２００［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２３分。

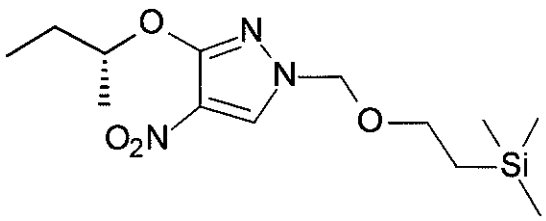
【０３５１】

工程４：（Ｓ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－

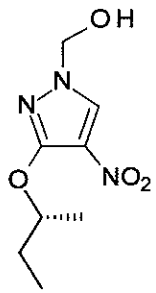
イル）ホルムアミドの製造
【化１７６】



中間体２９の工程７に記載される基本的な手順に従って、（Ｓ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　３７５ｍｇを、（Ｓ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１７９ｍｇに変換した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９５分。
【０３５２】
中間体４７：（Ｒ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：（Ｒ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化１７７】



中間体２９の工程３に記載される基本的な手順に従って、５－クロロ－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　１ｇを、（Ｒ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾール　８８９ｍｇに変換した。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚイオン化無し；ｔ＝２．１４分。
【０３５３】
工程２：（Ｒ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノールの製造
【化１７８】



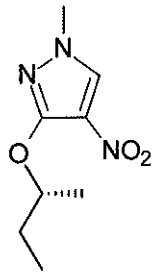
中間体２９の工程４に記載される基本的な手順に従って、（Ｒ）－５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピラゾ

ール　８９０ｍｇを、（Ｒ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノール　６０７ｍｇに変換した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２１６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０９分。

【０３５４】

工程２：（Ｒ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化１７９】

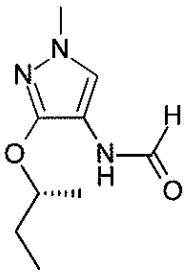


中間体４６の工程３に記載される基本的な手順に従って、（Ｒ）－（５－（２－ブトキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）メタノール　６２０ｍｇを、（Ｒ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４４０ｍｇに変換した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２００［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２３分。

【０３５５】

工程３：（Ｒ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化１８０】



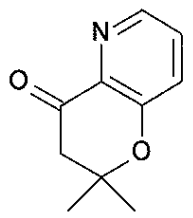
中間体４６の工程４に記載される基本的な手順に従って、（Ｒ）－３－（２－ブトキシ）－１－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４４０ｍｇを、（Ｒ）－Ｎ－（３－（２－ブトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１７５ｍｇに変換した。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９５分。

【０３５６】

中間体４８：（Ｎ－（２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－８－イル）ホルムアミド

工程１：２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オンの製造

【化１８１】

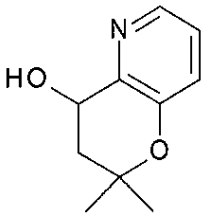


密閉容器において、ピロリジン（１．５ｅｑ．）４．５２ｍＬを、１－（３－ヒドロキシピリジン－２－イル）エタン－１－オン　５ｇ（１ｅｑ．）のトルエン１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を１５分間室温で撹拌した。次いで、アセトン５．４ｍＬ（２ｅｑ）を加え、そして反応混合物を４０℃で２４時間撹拌した。アセトンをさらに４ｍＬ（１．５ｅｑ．）加え、そしてこの混合物を再び１５時間室温で撹拌し、次いでシリカゲルのパッドでろ過してシクロヘキサン中０～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出し、２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オン　３．２９ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ１７８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６３分。

【０３５７】

工程２：２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オールの製造

【化１８２】

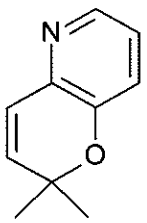


２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オン　１ｇ（１ｅｑ．）のエタノール１０ｍＬ中の溶液を、水素化ホウ素ナトリウム１６０ｍｇ（０．７５ｅｑ）のエタノール５ｍＬ中の溶液に撹拌下で滴下した。反応混合物を還流下で２時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、そして真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル２００ｍＬに溶解し、そして炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液１５０ｍＬで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で濃縮し、そして残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オール　８２０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．３４分。

【０３５８】

工程３：２，２－ジメチル－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジンの製造

【化１８３】

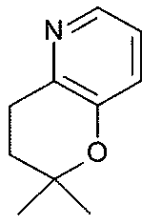


ディーン・スターク装置において、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－４－オール　８２０ｍｇ（１ｅｑ．）及びパラ－トルエンスルホン酸水和物８７ｍｇ（０．１ｅｑ．）のトルエン５０ｍＬ中の溶液を、水を常時除去しながら５時間還流させた。室温まで冷却して真空下で濃縮した後、残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２，２－ジメチル－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン　４４２ｍｇを得た、ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１６２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８３分。

【０３５９】

工程４：２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジンの製造

【化１８４】

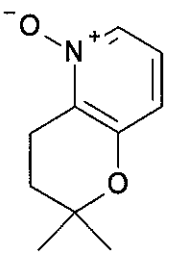


２，２－ジメチル－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン　４４０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、２．５ｂａｒの水素下で１．５時間Ｐａｒｒ装置において炭素担持パラジウム１０質量％２８６ｍｇ（０．１ｅｑ．）で処理した。ｄｅｃａｌｉｔｅでろ過して３０ｍＬメタノールでリンスし、真空下で濃縮した後、残留物を、シクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン　４４５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ１６４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．６８分。

【０３６０】

工程５：２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシドの製造

【化１８５】

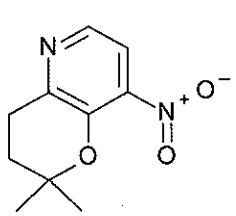


３－クロロ過安息香酸（純度７０質量％）１．７８ｇ（２．１ｅｑ．）を、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン　５６０ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン２５０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで炭酸ナトリウム飽和水溶液１００ｍｌで洗浄し、そして有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシド　２９０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ３５９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９５分。

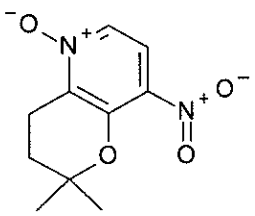
【０３６１】

工程６：２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン及び２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシドの製造

【化１８６】



及び

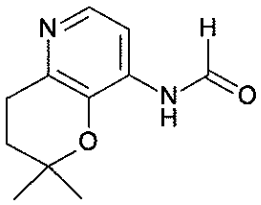


硝酸２ｍＬ（２８．６ｅｑ．）を、２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシド　２８０ｍｇ（１ｅｑ．）の酢酸２ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を５時間８５℃で撹拌し、次いで室温に冷却し、そして氷２００ｇ及び１２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１０ｍＬの混合物に注いだ。水層を塩化ナトリウムで飽和させて酢酸エチル１５０ｍＬで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、そして２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン及び２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシドの分離できない混合物２９０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２０９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分及びｍ／ｚ２２５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０３分。

【０３６２】

工程７：Ｎ－（２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－８－イル）ホルムアミドの製造

【化１８７】



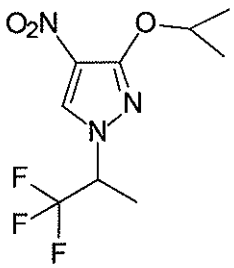
中間体３１の工程３に記載される基本的な手順に従って、２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン及び２，２－ジメチル－８－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン５－オキシド　２９０ｍｇを還元してホルミル化し、Ｎ－（２，２－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［３，２－ｂ］ピリジン－８－イル）ホルムアミド　１５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ２０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０７分。

【０３６３】

中間体４９：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－［（１Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－イソプロポキシ－１－［（１Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化１８８】



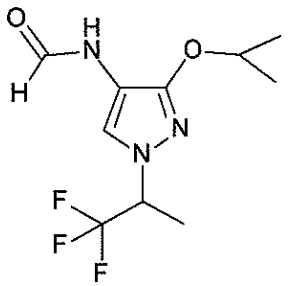
ラセミ　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホン酸１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル（市販）１．７４ｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．２２ｇ（３ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）０．５ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド２ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で１．５時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マ

グネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル及び水中に入れた。有機層を分離し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮して、ラセミ　３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール　３６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ２６８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２９分。

【０３６４】

工程２：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化１８９】

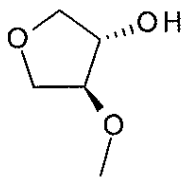


ラセミ　３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール　５５０ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール８０ｍＬ中の溶液を、２．５ｂａｒの水素下で炭素担持パラジウム（１０％）１００ｍｇ（０．０５ｅｑ．）の存在下にて１時間水素添加した。混合物をｄｅｃａｌｉｔｅでろ過してジクロロメタンで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。テトラヒドロフラン１２ｍＬに溶解した粗製物質の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸７７７μＬ（４ｅｑ．）のギ酸６３２μＬ（８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、室温まで昇温させ、次いで１０％炭酸ナトリウム水溶液に注いで１５分間撹拌した。水層を分離し、そして酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中０～２０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　５１０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ２６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９９分。

【０３６５】

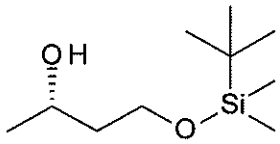
中間体５０：（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール

【化１９０】

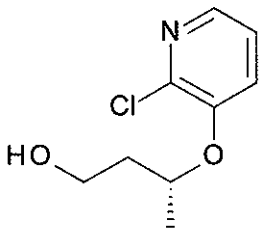


リパーゼＡＭＡＮＯ　ＡＫ（参照ＡＬＤＲＩＣＨ：蛍光菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ）由来Ａｍａｎｏリパーゼ　２０．０００Ｕ／ｇ；カタログ番号：５３４７３０－５０Ｇ）７．５ｇを、（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール　（中間体１７工程１）のラセミ混合物３０ｇ（１ｅｑ．）並びに酢酸ビニル１５０ｍＬのヘプタン３００ｍＬ中の溶液に加えた。この懸濁液を５日間２２℃で撹拌し、次いでｄｅｃａｌｉｔｅのパッドでろ過した。フィルターケークを酢酸エチル５０ｍＬで２回リンスし、そしてろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中３０～９０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オー

ル　１１．７２ｇを得た。
^{1}H NMR（400MHz、$CDCl_3$）δ ppm：2.61（幅広s、1 H）；3.39（s、3 H）；3.76（m、3 H）；3.94（dd、J=4.04及び10 Hz、1 H）；4.05（dd、J=4.3及び9.7 Hz、1 H）；4.29（m、1 H）。
【０３６６】
中間体５１：（Ｒ）－Ｎ－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）ホルムアミド
工程１：（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン－２－オールの製造
【化１９１】



イミダゾール４．０７ｇ（１．１ｅｑ．）を、（Ｓ）－ブタン－１，３－ジオール５ｇ（１ｅｑ．）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５０ｍｌ中の溶液にアルゴン下で加えた。この混合物を０℃に冷却し、そしてｔｅｒｔ－ブチル　ジメチルシリルクロリド９．２ｇ（１．１ｅｑ．）を加えた。反応混合物を２４時間室温で撹拌し、次いでジエチエーテル１５０ｍＬ及び水１００ｍＬで希釈した。有機層を水５０ｍＬで３回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～１０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン－２－オール　９ｇを得た。
^{1}H NMR（400MHz、CDCl3）δ ppm：0,1（s、6 H）；0,89（s、9 H）；1,19（d、J=6.3 Hz、3 H）；1,64（m、2 H）；3.30（幅広s、1 H）；3,81（m、1 H）；3,88（m、1 H）；4,02（m、1 H）。
【０３６７】
工程２：（Ｒ）－３－（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）ブタン－１－オールの製造
【化１９２】



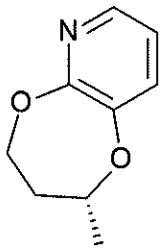
トリフェニルホスフィン９．１１ｇ（１．１ｅｑ．）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル６．４５ｍＬ（１．０５ｅｑ．）を、（Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン－２－オール６．７８ｇ（１．０５ｅｑ．）及び２－クロロピリジン－３－オール４．０９ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン８０ｍＬ中の溶液に０℃で続けて滴下した。反応混合物を１時間０℃から室温で撹拌し、次いでジエチルエーテル１５０ｍＬ及び水１００ｍＬで希釈した。有機層を水５０ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～１０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、シリル化中間体８．２４ｇを得た。得られた化合物をアセトニトリル２５０ｍＬ及び１Ｎ　塩化水素水溶液５０ｍＬ中に溶解し、そして反応混合物を１時間撹拌し、次いで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液２００ｍＬ及びジクロロメタン４００ｍＬに注意深く注いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真

空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－３－（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）ブタン－１－オール　４．４ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２０２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１７分。

【０３６８】

工程３：（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジンの製造

【化１９３】

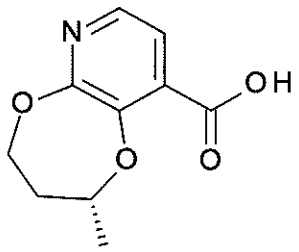


（Ｒ）－３－（（２－クロロピリジン－３－イル）オキシ）ブタン－１－オール　２．５ｇ（１ｅｑ．）の１－メチル－２－ピロリジノン４０ｍＬ中の溶液を、水素化ナトリウム（鉱油中６０質量％）６４４ｍｇ（１．３ｅｑ．）の１－メチル－２－ピロリジノン５０ｍＬ中の懸濁液に９５℃でアルゴン下にで３０分で加えた。反応混合物を２時間９０～１００℃で撹拌し、次いで室温まで冷却し、そしてジエチルエーテル及び酢酸エチルの５０／５０混合物２００ｍＬ並びに水１００ｍＬに注いだ。水層を酢酸エチル５０ｍＬで抽出し、そして有機層を合わせて水５０ｍＬで４回洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン　１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ１６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１１分。

【０３６９】

工程４：（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－カルボン酸の製造

【化１９４】



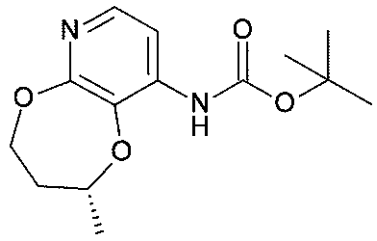
ヘプタン中１．６Ｎブチルリチウム溶液５．７ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン　１ｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン３０ｍＬ中の溶液に、－６０℃でアルゴン下にて、温度を－５５℃より低く維持しながらゆっくりと加えた。反応混合物を１時間３０分－６０℃で撹拌した。撹拌しながら温度を室温までゆっくりと昇温させ、次いでジエチルエーテル５０ｍＬ及び水２０ｍＬで希釈した。有機層を廃棄し、そして塩基性水層を１０％クエン酸水溶液１０ｍＬを用いて酸性化した。ジクロロメタン／イソプロパノールの７５／２５混合物で５回抽出した後、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ペンタン／ジエチルエーテルの６０／４０混合物１０ｍＬ中

でトリチュレートして、（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－カルボン酸　３９０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８１分。

【０３７０】

工程５：（Ｒ）－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルの製造

【化１９５】

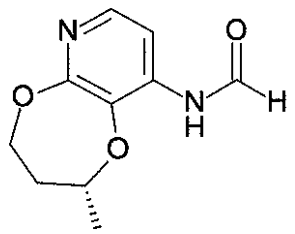


トリエチルアミン３１６μＬ（１．２ｅｑ．）及びジフェニルホスホリルアジド５０３μＬ（１．２ｅｑ．）を、（Ｒ）－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－カルボン酸３９５ｍｇ（１ｅｑ．）の無水トルエン１０ｍＬ及びｔｅｒｔ－ブタノール１０ｍＬ中の溶液にアルゴン下で加えた。反応混合物を２時間３０分室温で撹拌した。次いで、塩化銅（ＩＩ）７．６ｍｇ（０．０３ｅｑ．）及びｔｅｒｔ－ブタノールさらに１０ｍＬを加え、そしてこの混合物を１１０℃で１時間３０分撹拌し、次いで室温まで冷却し、そしてジエチルエーテル３０ｍＬ、酢酸エチル３０ｍＬ及び水２０ｍＬで希釈した。有機層を水１０ｍＬ及びブライン１０ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、シクロヘキサン中０～３０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｒ）－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　４５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２８１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５２分。

【０３７１】

工程６：（Ｒ）－Ｎ－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）ホルムアミドの製造

【化１９６】



（Ｒ）－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル　４５０ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン１０ｍＬ及びトリフルオロ酢酸１０ｍＬ中の溶液を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をトルエン／テトラヒドロフランの５０／５０混合物で３回共沸し、次いでテトラヒドロフラン５ｍＬ中に入れて、ギ酸４９２μＬ（８ｅｑ．）及び無水酢酸６０６μＬ（４ｅｑ．）の予め混合した溶液に加えた。室温で２時間撹拌した後、反応混合物をジクロロメタン２０ｍＬ及び１０％炭酸ナトリウム水溶液１０ｍＬに注いだ。二相混合物を１０分間激しく撹拌し、そして水層をさらにジクロロメタン２０ｍＬで抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留

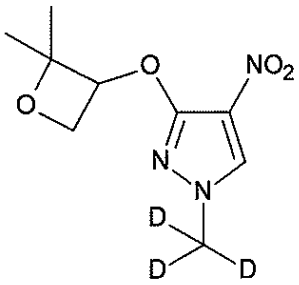
物をペンタン／ジエチルエーテルの５０／５０混合物１０ｍＬ中でトリチュレートして、（Ｒ）－Ｎ－（２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－［１，４］ジオキセピノ［２，３－ｂ］ピリジン－９－イル）ホルムアミド　２３８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２０９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８４分。

【０３７２】

中間体５２：　Ｎ－（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化１９７】

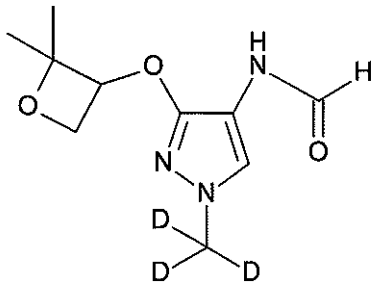


２，２－ジメチルオキセタン－３－オール０．３６５ｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．８６ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（中間体２１、工程１）０．５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で７時間加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）４７０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２３１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６６分。

【０３７３】

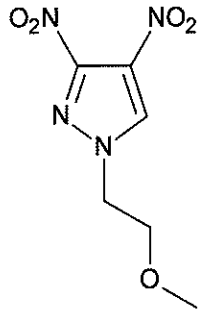
工程２：Ｎ－（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

【化１９８】

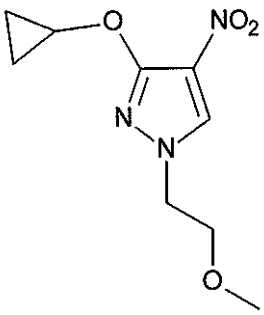


マイクロ波バイアルにおいて、３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）　０．６６ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１５ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１．２６ｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２０２ｍｇ（０．０７ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミ）０．６２ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３７４】
３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン （ラセミ）０．５７ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．１６ｇ（４ｅｑ．）のギ酸２．４ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド （ラセミ）０．５１ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分。
【０３７５】
中間体５３：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：１－（２－メトキシエチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化１９９】



１－ブロモ－２－メトキシ－エタン１．２１ｇ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．７５ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）１ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で５時間撹拌し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン、次いでジクロロメタン中１％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、１－（２－メトキシエチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール １．０ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｔ＝１．１９分；質量検出無し。
【０３７６】
工程２：３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化２００】



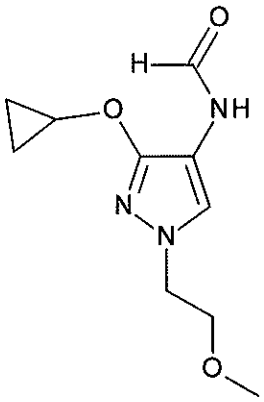
シクロプロパノール１．２５ｅｑ．及び炭酸セシウム２ｅｑ．を、１－（２－メトキシエチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール ０．９８ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で８時間加熱し、次いで室温まで放

冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　８２５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２２分。

【０３７７】

工程３：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２０１】



マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　０．８２５ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム１．６ｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１００ｍｇ（０．０２５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　７１５ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３７８】

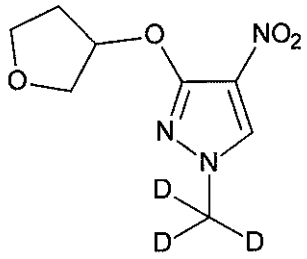
３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン０．７１ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．４７ｇ（４ｅｑ．）のギ酸３ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　４５５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２２６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２１分。

【０３７９】

中間体５４：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化２０２】

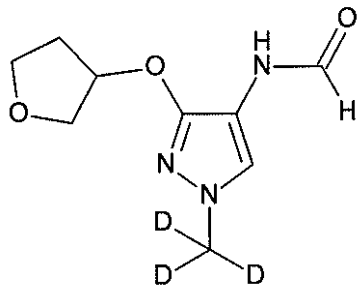


テトラヒドロフラン－３－オール０．３８ｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム２．２３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２１、工程１）０．６ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１２ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　２４５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９７分。

【０３８０】

工程２：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２０３】

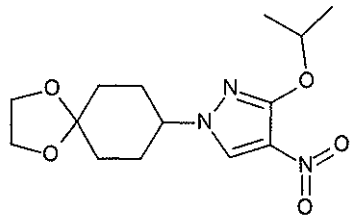


マイクロ波バイアルにおいて、１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．２４５ｇ（１ｅｑ．）の４ｍＬメタノール中の溶液を、ギ酸アンモニウム０．５ｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）３０ｍｇ（０．０２５ｅｑ．）で処理した。反応混合物を１００℃で１０分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

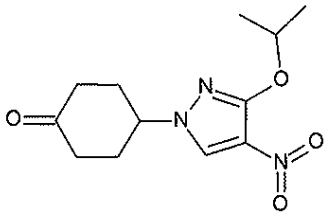
【０３８１】

１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　０．２１ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン５ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸０．４７ｇ（４ｅｑ．）のギ酸０．９ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で９０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル及び水の混合物中に入れた。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１４０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９８分。

【０３８２】
中間体５５及び５６：ｃｉｓ　Ｎ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びｔｒａｎｓ　Ｎ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化２０４】

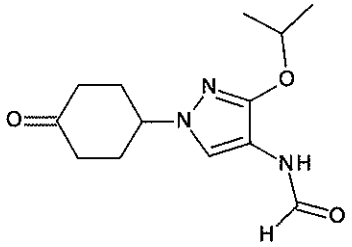


トリフェニルホスフィン４．６ｇ（１．５ｅｑ．）を、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（市販）２ｇ（１ｅｑ．）及び１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オール　１．８５ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を０℃に冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）３．５５ｇ（１．５ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌し、次いで　酢酸エチル１００ｍＬ及び水５０ｍＬで希釈した。二相を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　１．４５ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ　３１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６１分。
【０３８３】
工程２：４－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オンの製造
【化２０５】



マイクロ波バイアルにおいて、３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　０．７ｇ（１ｅｑ．）のアセトン１２ｍＬ及び水２．５ｍＬ中の溶液を、ピリジニウム－パラトルエンスルホン酸（ＰＰＴＳ）０．６８ｇ（１．２ｅｑ．）で処理した。反応混合物１２０℃で３０分間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして酢酸エチル５０ｍＬ及び水２０ｍＬ中に入れた。二相を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、４－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オン　５００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分。
【０３８４】
工程３：Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２０６】



塩化アンモニウム（５ｅｑ．）８００ｍｇ及び鉄８３６ｍｇ（５ｅｑ．）を、４－（３－イソプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オン　８００ｍｇのエタノール２０ｍＬ及び水２．５ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しい撹拌下で９０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。

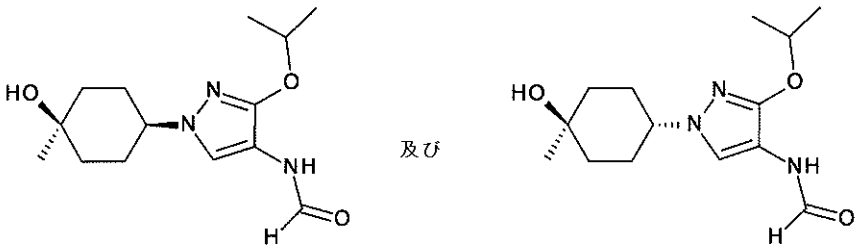
【０３８５】

テトラヒドロフラン５ｍＬ中の残留物の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸２．２４ｇ（８ｅｑ．）のギ酸４．４ｇ（３５ｅｑ．）中の溶液に０℃で滴下した。反応混合物を室温で５０分間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１７０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５５分。

【０３８６】

工程４：ｃｉｓ　Ｎ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びｔｒａｎｓ　Ｎ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

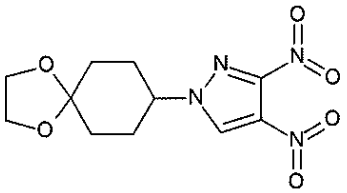
【化２０７】



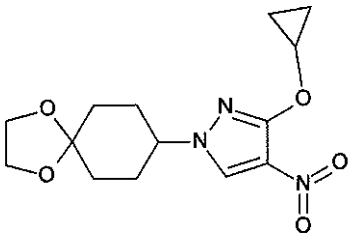
及び

臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン中３Ｍ）３１１μＬ（１．５ｅｑ．）を、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１６５ｍｇのテトラヒドロフラン８ｍＬ中の溶液に－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で１０分間撹拌し、次いで臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン中３Ｍ）１０４μＬ（０．５ｅｑ．）を加え、そしてこの混合物を－７８℃で１時間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液３ｍＬを用いて反応をクエンチし、そして酢酸エチル２０ｍＬを加えて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタン中３％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　５０ｍｇ（ｃｉｓ）＝中間体５５、ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１９分、及びＮ－（１－（（４－ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３０ｍｇ　（ｔｒａｎｓ）＝中間体５６、ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１分を得た。

【０３８７】
中間体５７及び５８：ｃｉｓ　Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びｔｒａｎｓ　Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド
工程１：３，４－ジニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化２０８】

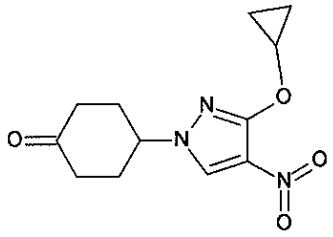


トリフェニルホスフィン１０ｇ（１．５ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４ｇ（１ｅｑ．）及び１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－オール　４ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン６０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を０℃に冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）７．６８ｇ（１．５ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で７２時間撹拌し、次いで酢酸エチル２００ｍＬ及び水１００ｍＬで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、３，４－ジニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　１．６ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｔ＝１．４７分　-質量無し。
【０３８８】
工程２：３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾールの製造
【化２０９】



シクロプロパノール２２０ｍｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム２ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　９００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で５時間加熱し、室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、　ジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　７００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分。
【０３８９】
工程３：４－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オンの製造

【化２１０】

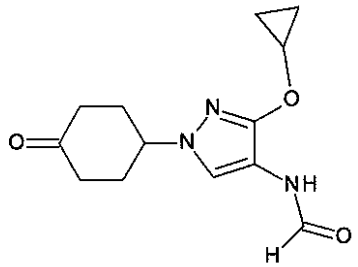


マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－ピラゾール　０．７ｇ（１ｅｑ．）のアセトン１２ｍＬ及び水２．５ｍＬ中の溶液を、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム（ＰＰＴＳ）０．６８ｇ（１．２ｅｑ．）で処理した。反応混合物を１２０℃で３０分間加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物を酢酸エチル５０ｍＬ及び水２０ｍＬ中に入れた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、そして、ジクロロメタン中１０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、４－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オン　５００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３分。

【０３９０】

工程４：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２１１】



塩化アンモニウム（５ｅｑ．）３６３ｍｇ及び鉄３８０ｍｇ（５ｅｑ．）を、４－（３－シクロプロポキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）シクロヘキサン－１－オン　３６０ｍｇのエタノール１２ｍＬ及び水２ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を８０℃で激しく撹拌しながら９０分間加熱し、そしてこの混合物をセライトでろ過してエタノールで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。

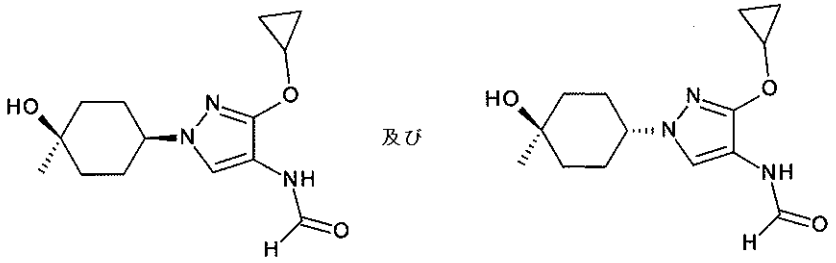
【０３９１】

テトラヒドロフラン１２ｍＬ中の残留物の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸１．１ｇ（８ｅｑ．）のギ酸２．２ｇ（３５ｅｑ．）中の溶液に０℃で滴下した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　８０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０９分。

【０３９２】

工程５：ｃｉｓ　Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びｔｒａｎｓ　Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２１２】



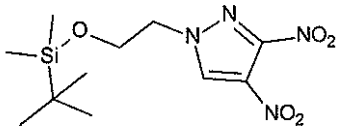
臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン中３Ｍ）３８０μＬ（２．５ｅｑ．）を、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１２０ｍｇのテトラヒドロフラン６ｍＬ中の溶液に－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で１時間撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液３ｍＬ及び酢酸エチル２０ｍＬを加えた。二相を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３５ｍｇ（ｃｉｓ）＝中間体５７、ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５３分、及びＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（ヒドロキシ－４－メチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５ｍｇ（ｔｒａｎｓ）＝中間体５８、ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３９分を得た。

【０３９３】

中間体５９：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化２１３】



２－ブロモエトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン１．９７ｇ（１．３ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．７５ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）　２ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン

【数１】

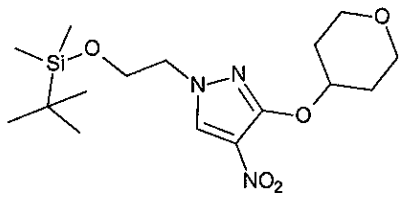
~~ジクロロメタン~~

中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　３．９ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｔ＝３．０１分、質量検出無し。

【０３９４】

工程２：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化２１４】



テトラヒドロピラン－４－オール　１．３ｇ（２ｅｑ．）及び炭酸セシウム４．２ｇ（２ｅｑ．）を、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１００ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン

【数２】

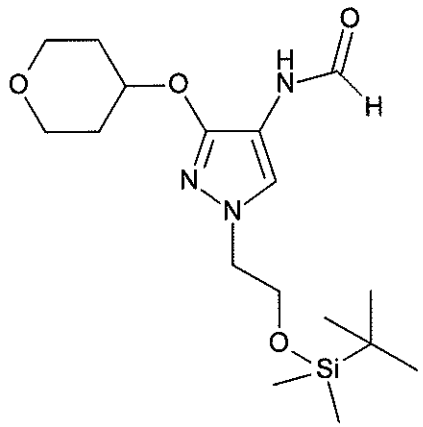
~~ジクロロメタン~~

中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　３８５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．９２分。

【０３９５】

工程３：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２１５】



マイクロ波バイアルにおいて、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．５４ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６４１ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１５０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラ

ゾール－４－アミンを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０３９６】

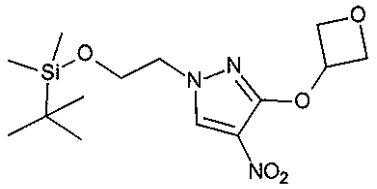
（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンのテトラヒドロフラン１０ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸６１８ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．２６ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３２４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３７０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝４．０５分。

【０３９７】

中間体６０：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化２１６】

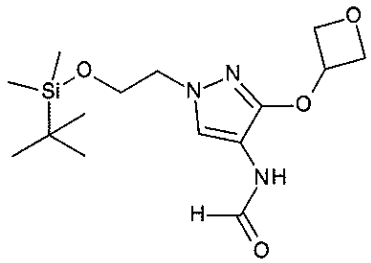


オキセタン－３－オール　１７６ｍｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．０３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体５９の工程１）５００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷し、そして酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離して酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　４７６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３４４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．８分。

【０３９８】

工程２：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドの製造

【化２１７】



マイクロ波バイアルにおいて、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール０．４８ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６１２ｍｇ

（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１５０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。

【０３９９】

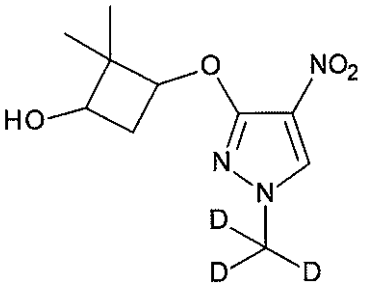
テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを、予め３０分間室温で混合された無水酢酸５９２ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．２ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド３０８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．３５分

【０４００】

中間体６１：Ｎ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

工程１：２，２－ジメチル－３－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミ）の製造

【化２１８】



２，２－ジメチルシクロブタン－１，３－ジオール（１．６ｅｑ．）６９０ｍｇ及び炭酸セシウム２．４ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２１、工程１）６５０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃に終夜加熱し、次いで室温まで放冷して、酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン

【数３】

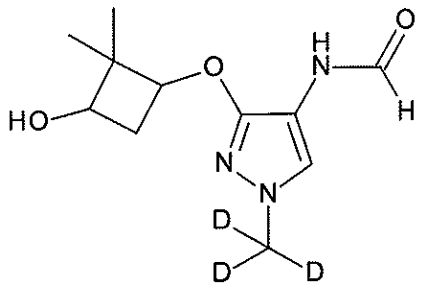
~~ジクロロメタン~~

中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、２，２－ジメチル－３－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　２９８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３４５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５８分。

【０４０１】

工程２：Ｎ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２１９】



マイクロ波バイアルにおいて、２，２－ジメチル－３－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　０．４３ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１３ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム７６８ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）６０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して３－（（４－アミノ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）－２，２－ジメチルシクロブタン－１－オールを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０４０２】

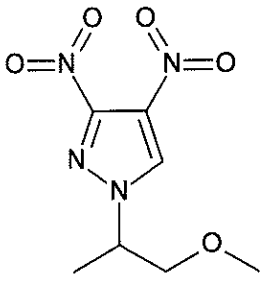
３－（（４－アミノ－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）－２，２－ジメチルシクロブタン－１－オールのテトラヒドロフラン４ｍＬ中の溶液を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸８００ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．６２ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン５％メタノール、次いでジクロロメタン中１０％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２２分。

【０４０３】

中間体６２：Ｎ－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化２２０】



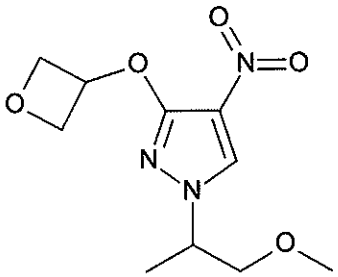
２－ヨード－１－メトキシ－プロパン９８７ｍｇ（１．２ｅｑ．）及び炭酸カリウム１．１４ｇ（２ｅｑ．）を、３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（市販）６５０ｍｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で６時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水上に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下

で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　７６５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｔ＝１．９７分、質量検出無し。

【０４０４】

工程２：１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化２２１】

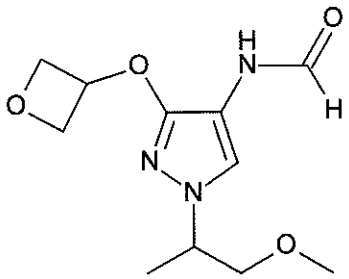


オキセタン－３－オール　１９４ｍｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．１３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　４００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で３時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　４２８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８７分。

【０４０５】

工程３：Ｎ－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２２２】



マイクロ波バイアルにおいて、１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール　０．４４ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム７５０ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１５０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。

【０４０６】

テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－

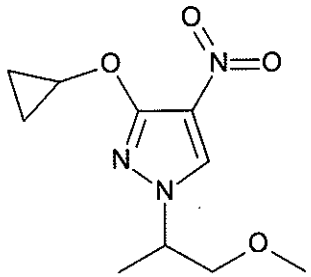
（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを、予め３０分間室温で混合された無水酢酸６９４ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．４ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン５％メタノール、次いでジクロロメタン中１０％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３６５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２５６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３１分。

【０４０７】

中間体６３：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化２２３】

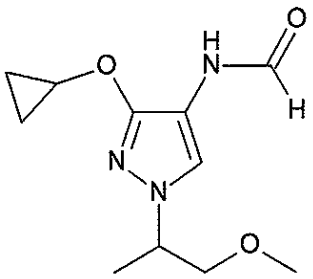


シクロプロパノール１５２ｍｇ（１．５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．１３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（工程１、中間体６２）４００ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチル、次いでヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール４３４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４分。

【０４０８】

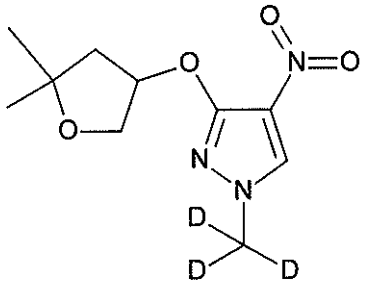
工程２：Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２２４】

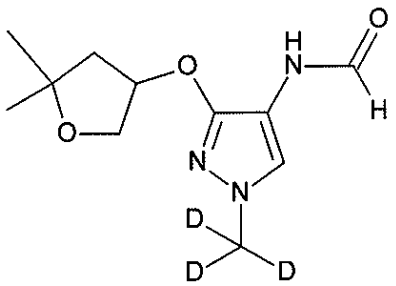


マイクロ波バイアルにおいて、３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　０．５４ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１２ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム９７７ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１５０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。

【０４０９】
テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを、予め３０分間室温で混合された無水酢酸９０３ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．８ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３６４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４８分。
【０４１０】
中間体６４：Ｎ－（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）
工程１：３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造
【化２２５】



５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－オール　４６５ｍｇ（１．２５ｅｑ．）及び炭酸セシウム１．７ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２１、工程１）６５０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－オール　２００ｍｇを加えた。この混合物を８０℃で２４時間加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中２０％酢酸エチル、次いでジクロロメタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　２９２ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７８分。
【０４１１】
工程２：Ｎ－（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造
【化２２６】



マイクロ波バイアルにおいて、３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　０．４９ｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム８７５ｍｇ（７ｅｑ．）及

び炭素担持パラジウム（１０％）１５０ｍｇで処理した。反応混合物を７０℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。

【０４１２】

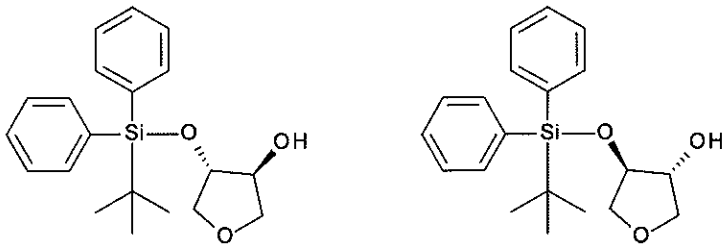
テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを、予め３０分間室温で混合された無水酢酸８０８ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．６４ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３８分。

【０４１３】

中間体６５：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミ）の製造

【化２２７】

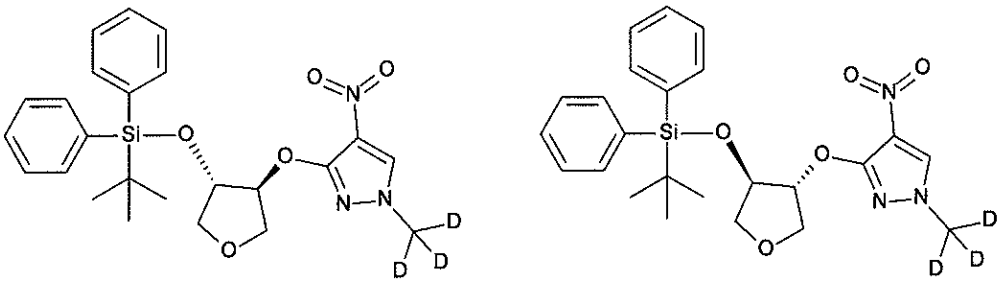


ｔｒａｎｓ－テトラヒドロフラン－３，４－ジオール（市販）２．４ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル７０ｍＬ中の溶液に、イミダゾール２．３６ｇ（１．５ｅｑ．）及びｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジフェニル－シラン６ｇ（０．９４ｅｑ．）を加えた。反応混合物を７０℃で２２時間撹拌した。水６０ｍＬを加えて反応をクエンチした。ジクロロメタン２００ｍＬを加え、そして二相を分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中２～１０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　４．３ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）　ｔ＝２．９１分　-　質量検出無し。

【０４１４】

工程２：製造　１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）

【化２２８】

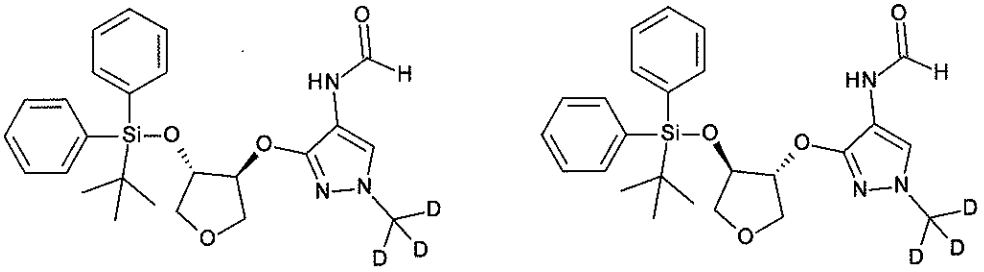


（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　２．１７ｇ（１．１ｅｑ．）並びに炭酸セシウム３．７ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２１、工程１）１．０１ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル５０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をＤＣＭ、次いでジクロロメタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）１．２３ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１６分。

【０４１５】

工程３：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２２９】



マイクロ波バイアルにおいて、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）０．７ｇ（１ｅｑ．）のメタノール２０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム６５７ｍｇ（７ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）２５０ｍｇで処理した。反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）

テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミ）を得た。

【０４１６】

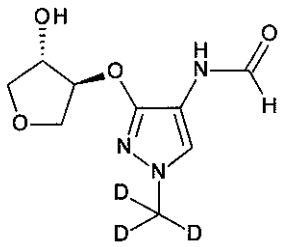
テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン　（ラセミ）を、予め３０分間室温で混合された無水酢酸６０７ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１．２３ｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）８１９ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ４６９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝３分。

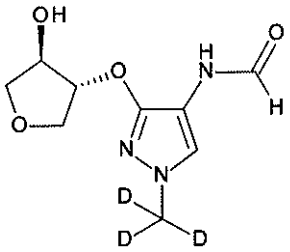
【０４１７】

中間体６６：　Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（４－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：Ｎ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

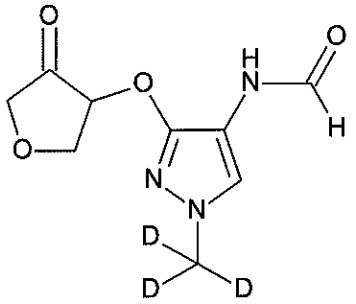
【化２３０】



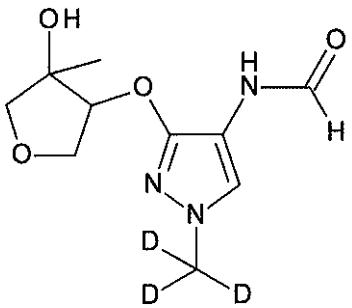


フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ）６．４ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、０℃に冷却されたＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（１ｅｑ．）のラセミ混合物２ｇのＴＨＦ５０ｍＬ中の溶液に加えた。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中１０％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）９１３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２３１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．６２分

【０４１８】
工程２：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（４－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造
【化２３１】



ジクロロメタン４ｍＬ中のジメチルスルホキシド（２．４ｅｑ．）の溶液を、塩化オキサリル（１．２ｅｑ．）８９３ｍｇのジクロロメタン１０ｍＬ中の溶液に－７８℃で加えた。反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌し、次いでジクロロメタン４ｍＬ中のＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）１．３５ｇ（１ｅｑ．）を加えた。反応混合物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いでトリエチルアミン３ｇ（５ｅｑ．）を加え、そして反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、そして室温で１６時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、そしてジクロロメタン中０％～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（４－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）４６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．７２分。
【０４１９】
工程３：Ｎ－（３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造
【化２３２】



臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン中３Ｍ）７５４μＬ（２ｅｑ．）を、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（４－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　２５８ｍｇのテトラヒドロフラン８ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液１０ｍＬでクエンチし、そして酢酸エチル２０ｍＬで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてヘプタン中０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカで精製し、Ｎ－（３－（（４－ヒドロキシ－４－メチルテトラ

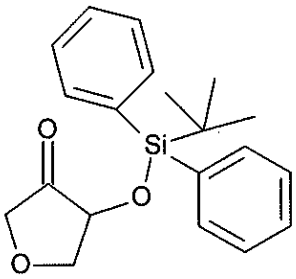
ヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３７ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０６分。

【０４２０】

中間体６７：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）

工程１：４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン　（ラセミ）の製造

【化２３３】

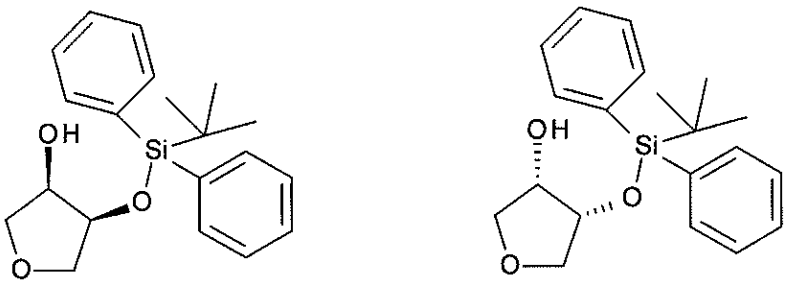


４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミ）（工程１、中間体６５）３．４２ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン７０ｍＬ中の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン４．６５ｇ（１．１ｅｑ．）を加えた。反応混合物を３５℃で３時間撹拌し、次いで室温まで冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液でクエンチして、ジクロロメタンで抽出した。水層を分離し、そしてジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中酢酸エチル（０／１００）～（５０／５０）のグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン　（ラセミ）２．８７ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｔ＝２．１３分；質量検出無し。

【０４２１】

工程２：（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミ）の製造

【化２３４】



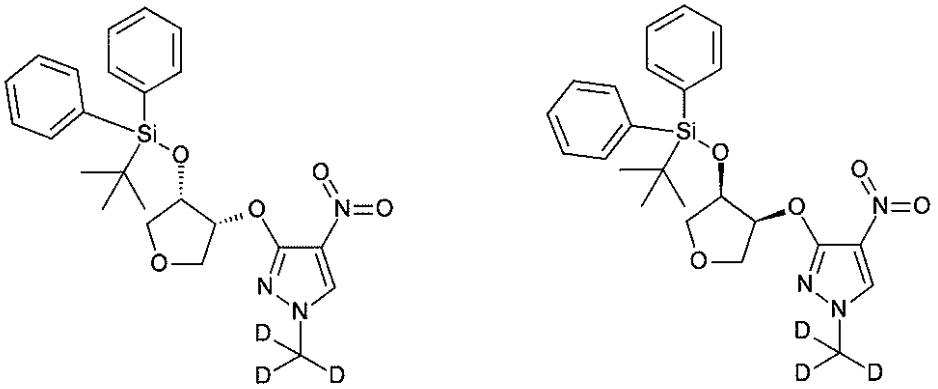
水素化ホウ素ナトリウム１００ｍｇ（０．７ｅｑ．）を、４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン　（ラセミ）１．３ｇ（１ｅｑ．）の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中酢酸エチル（８０／２０）～（５０／５０）のグラジエントで溶出

してシリカゲルで精製し、（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミ）５００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｔ＝１．９９分；

【０４２２】

工程３：１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾールの製造

【化２３５】

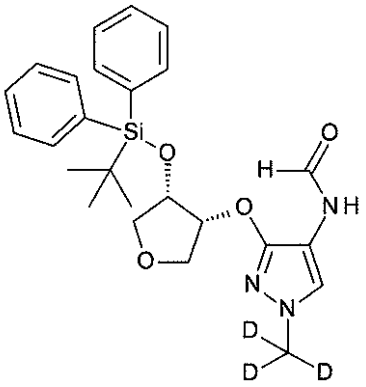


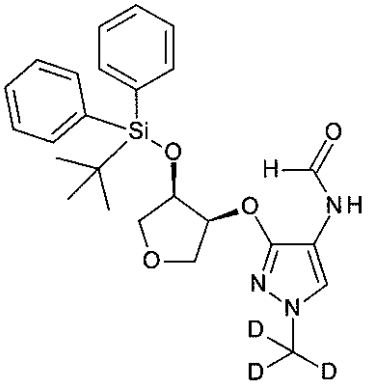
（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－オール　６６８ｍｇ（１ｅｑ．）並びに炭酸セシウム１．３ｇ（２ｅｑ．）を、１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール（中間体２１、工程１）３８０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で終夜加熱し、次いで室温まで放冷して酢酸エチル及び水に注いだ。水層を分離し、そして酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン、次いでジクロロメタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）２９１ｍｇ（推定純度４５％）を得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０４２３】

工程４：Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２３６】





マイクロ波バイアルにおいて、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）０．３ｇ（１ｅｑ．）（推定純度４５％）のメタノール１０ｍＬ中の溶液を、ギ酸アンモニウム２７１ｍｇ（１３ｅｑ．）及び炭素担持パラジウム（１０％）１００ｍｇで処理した。反応混合物を１００℃で１５分間加熱した。この混合物をセライトでろ過してメタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを得た。

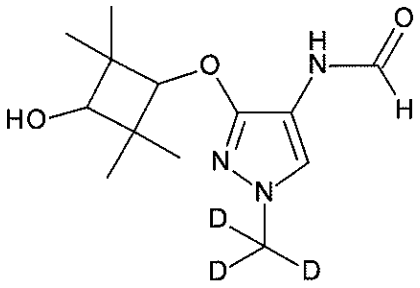
【０４２４】

テトラヒドロフラン１０ｍＬ中の粗製１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン及び１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンを、予め３０分間室温で混合された無水酢酸９３ｍｇ（４ｅｑ．）のギ酸１８８ｍｇ（１８ｅｑ．）中の冷却した（０℃）溶液に滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中０％～１０％メタノールで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）８４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ４６９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．７９分。

【０４２５】

中間体６８：Ｎ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド

【化２３７】



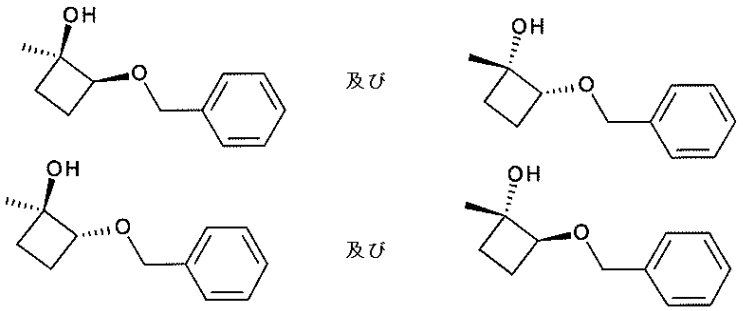
２，２－ジメチルシクロブタン－１，３－ジオールを２，２，４，４－テトラメチルシクロブタン－１，３－ジオールで置き換えて中間体６１について記載される手順に従って、Ｎ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド２５９ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０５分及びｍ／ｚ４７１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０８分。

【０４２６】

中間体６９：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）

工程１：２－（ベンジルオキシ）－１－メチルシクロブタン－１－オール　（ラセミｃｉｓ）　及び２－（ベンジルオキシ）－１－メチルシクロブタン－１－オール　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化２３８】



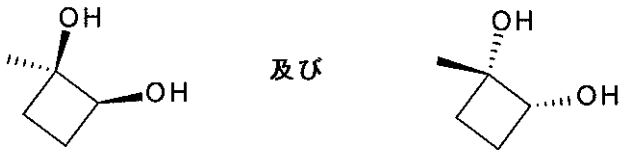
臭化メチルマグネシウム（テトラヒドロフラン中３Ｍ）１４．２ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、２－ベンジルオキシシクロブタノン（市販）５ｇのテトラヒドロフラン１２０ｍＬ中の溶液に－７８℃で加えた。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液１００ｍＬでクエンチし、そして酢酸エチル２００ｍＬで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮し、そしてヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－（ベンジルオキシ）－１－メチルシクロブタン－１－オール　（ラセミｃｉｓ）２．６４ｇ及び２－（ベンジルオキシ）－１－メチルシクロブタン－１－オール　（ラセミｔｒａｎｓ）１．３２ｇを得た。

ＭＳ（方法Ａ）ｔ＝２．０８分；質量検出無し（ラセミｃｉｓ）及びｔ＝１．９２分；質量検出無し（ラセミｔｒａｎｓ）。

【０４２７】

工程２：１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化２３９】

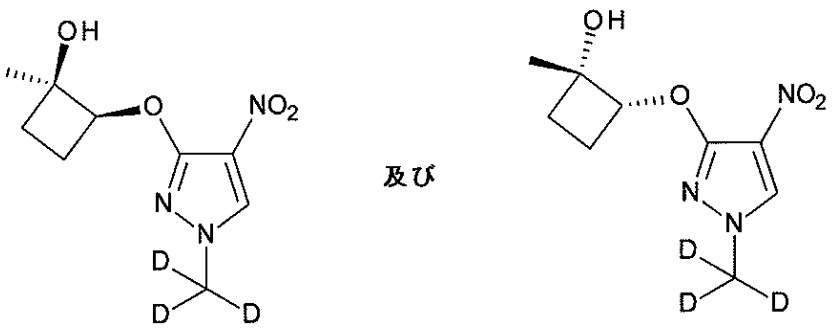


２－（ベンジルオキシ）－１－メチルシクロブタン－１－オール　（ラセミｃｉｓ）５００ｍｇのメタノール２０ｍＬ中の溶液を、４．５ｂａｒの水素下で炭素担持パラジウム（１０％）２００ｍｇで１０時間処理した。この混合物をろ過してジクロロメタンで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに入れて減圧下で２回濃縮し、１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｃｉｓ）２５８ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、$CDCl_3$）δ ppm：1.30（s、３ Ｈ）；1.76（m、１ Ｈ）；1.82（m、１ Ｈ）；1.94（m、１ Ｈ）；2.09（m、１ Ｈ）；2.97（幅広s、２ Ｈ）；3.92（幅広t、Ｊ＝６Ｈｚ、１ Ｈ）。

【０４２８】

工程３：１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール（ラセミｃｉｓ）の製造

【化２４０】

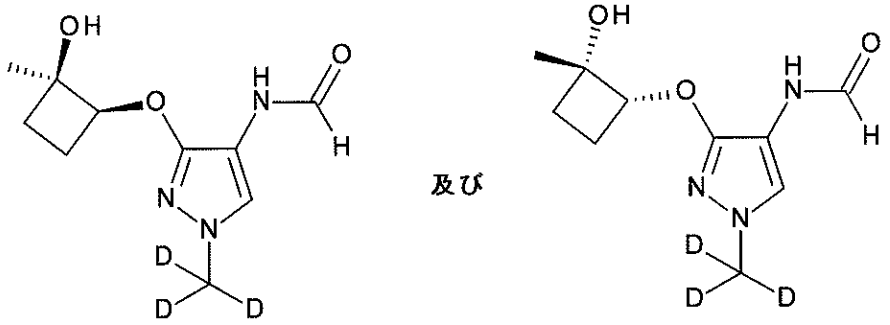


１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｃｉｓ）２０４ｍｇ（１．４ｅｑ．）及び炭酸カリウム３９５ｍｇ（２ｅｑ．）を、ねじ蓋付きチューブにおいて１－（メチル－ｄ３）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　（中間体２１、工程１）２５０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１２ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を８０℃で４５時間加熱し、次いでろ過して真空下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～６０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミｃｉｓ）１２６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２３１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１８分。

【０４２９】

工程４：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）の製造

【化２４１】



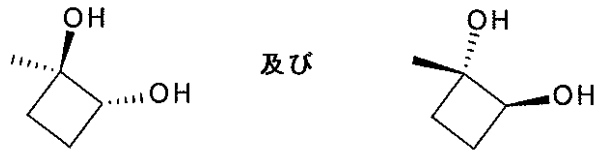
１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミｃｉｓ）１５０ｍｇのメタノール２０ｍＬ及び酢酸エチル２０ｍＬ中の溶液を、炭素担持パラジウム（１０％）５０ｍｇで３ｂａｒの水素下にて２時間処理した。この混合物をろ過して酢酸エチルで洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をＴＨＦ２ｍＬ中に入れて、予め２時間室温で混合された無水酢酸０．２５ｍＬ及びギ酸０．２ｍＬの混合物に０℃で加えた。この混合物を１時間０℃で撹拌し、次いで酢酸エチル２０ｍＬ及び１０％炭酸ナトリウム水溶液２０ｍＬで激しく撹拌しながらクエンチした。水層をジクロロメタン５ｍＬで４回抽出し、そして有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮してＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）１４５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．２４及び１．０８分（大きな脱二重（ｄｅｄｏｕｂｌｉｎｇ）ピーク）。

【０４３０】

中間体７０：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）。

工程１：１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化２４２】



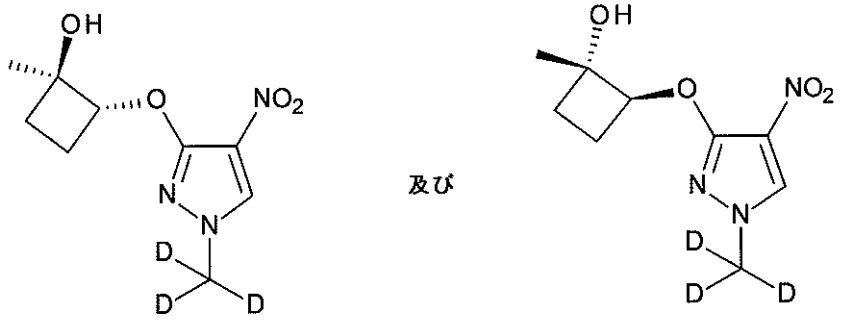
実施例６９の工程２に従って、２－ベンジルオキシ－１－メチル－シクロブタノール（ラセミｔｒａｎｓ）９００ｍｇから１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｔｒａｎｓ）４８０ｍｇを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ｐｐｍ：1.29（ｓ、３Ｈ）；1.35（ｔ、Ｊ＝10Ｈｚ、１Ｈ）；1.54（ｑ、Ｊ＝11Ｈｚ、１Ｈ）；1.77（ｔ、Ｊ＝10Ｈｚ、１Ｈ）；2.05（ｍ、１Ｈ）；2.79（ｓ、２Ｈ）；4.07（ｔ、Ｊ＝8.5Ｈｚ、１Ｈ）。

【０４３１】

工程２：１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化２４３】



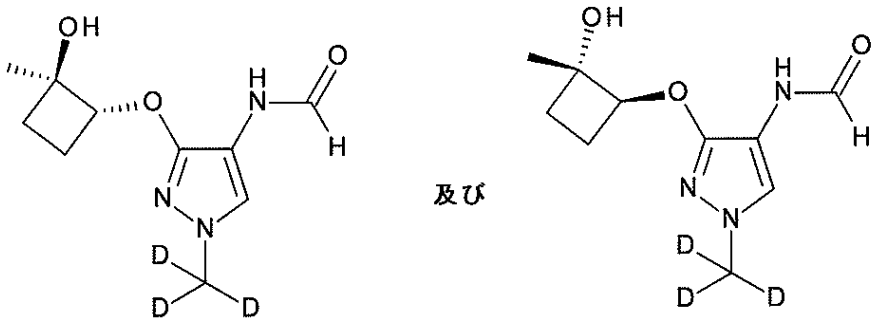
及び

実施例６９の工程３に従って、１－メチルシクロブタン－１，２－ジオール　（ラセミｔｒａｎｓ）３００ｍｇから１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミｔｒａｎｓ）１０８ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２３１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２１分。

【０４３２】

工程３：Ｎ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化２４４】



及び

実施例６９の工程４に従って、１－メチル－２－（（１－（メチル－ｄ３）－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）オキシ）シクロブタン－１－オール　（ラセミｔｒａｎｓ）１０８ｍｇからＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）９６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．９３分。

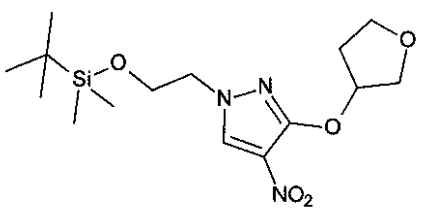
【０４３３】

中間体７１：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）。

【０４３４】

工程１：１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）の製造

【化２４５】

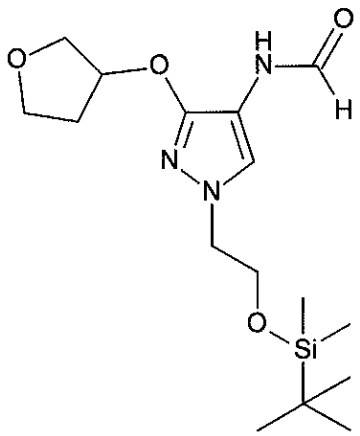


実施例６０の工程１に従って、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３，４－ジニトロ－１Ｈ－ピラゾール　１．４ｇ（１ｅｑ．）及びテトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミ）５８０ｍｇ（１．５ｅｑ．）から、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　（ラセミ）８６３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ３５８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６４分。

【０４３５】

工程２：Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）の製造

【化２４６】



実施例６０の工程２に従って、１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－４－ニトロ－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール　５８０ｍｇ（１ｅｑ．）から、Ｎ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）３８９ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ３５６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４２分。

【実施例】

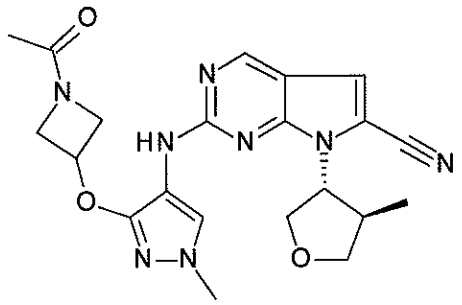
【０４３６】

以下の実施例は、本開示をさらに詳細に記載するために提供される。これらの実施例は、本開示の代表的な化合物の適切な合成方法を説明する。実施例において記載される化合物の一部についての絶対配置は、具体的な指示がなければ決定された。実施例に記載された化合物が単一のジアステレオ異性体または鏡像異性体として得られたが絶対配置が決定されていない場合、その化合物は「絶対配置未知」と示される。実施例に記載される化合物が混合物として得られた場合、その化合物は「混合物」と示される。

【０４３７】

実施例１：２－［［３－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

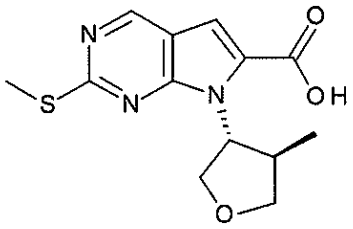
【化２４７】



【０４３８】

工程１：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸の製造

【化２４８】

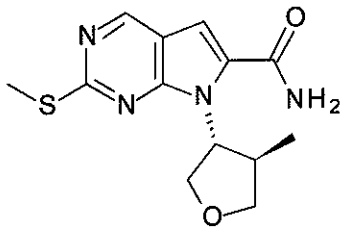


２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）３．６ｇ（１ｅｑ．）を、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１０．４１ｇ（３ｅｑ．）及びトリフェニルホスフィン１２．８２ｇ（３ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン１８０ｍＬ中の－１０℃に冷却した溶液に加えた。この混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（純度８７％）（中間体２）４．３９ｇ（２．４ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌し、そして減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン１６０ｍＬに溶解し、そして水１８ｍＬ中の水酸化リチウム１．９７ｇ（５ｅｑ．）を加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いで酢酸エチル２００ｍＬ及び水５０ｍＬで希釈した。ｐＨ１０に達するようにＮａＯＨ　２Ｎを加えた。二相を分離した。ＨＣｌ　５Ｎを用いて水層をｐＨ１まで酸性化した。酸性化して形成された沈殿物をろ別し、水で洗浄し、そして真空下で（終夜）乾燥し、次いで４０℃で３時間乾燥して、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　１．４ｇをベージュ色固体として得た。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥して真空下で濃縮し、そしてヘプタン中５０％酢酸エチル、次いでＤＣＭ中２０％メタノールで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸をさらに２．９ｇ、ベージュ色固体として得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７２分。

【０４３９】

工程２：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドの製造

【化２４９】

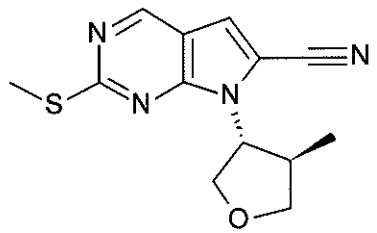


ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（ＣＤＩ）１．４６ｇ（２ｅｑ．）を、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　１．３２ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、そして２８％水酸化アンモニウム溶液３ｍＬを加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで酢酸エチル１００ｍＬで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を水５０ｍＬそしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートし、そして固体をろ過して２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　１．２４ｇをベージュ色固体として得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７４分。

【０４４０】

工程３：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２５０】

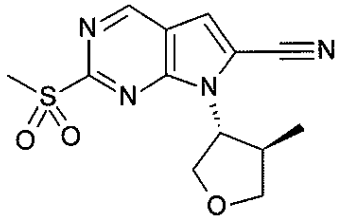


トリフルオロ酢酸無水物２．４２ｍＬ（３．６ｅｑ．）を、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　１．４ｇ（１ｅｑ．）及びトリエチルアミン３．０４ｍＬ（４．５ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加えた。この混合物を１時間０℃から室温で撹拌し、そして酢酸エチル１００ｍＬ、ジエチルエーテル１００ｍＬ及び水１００ｍＬで激しく撹拌しながらクエンチした。有機層を水５０ｍＬそしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～５０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１．３ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２７５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．２８分。

【０４４１】

工程４：２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２５１】

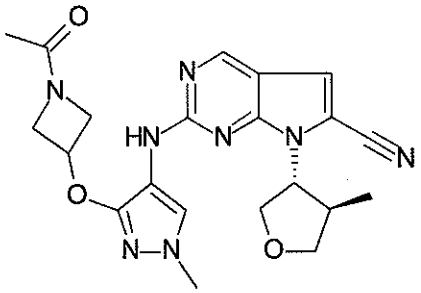


３－クロロ過安息香酸２．４ｇ（純度７７％；２．１ｅｑ．）を、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１．４ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン５０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を１時間０℃で、そして１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン５０ｍＬ及び１０％炭酸ナトリウム水溶液５０ｍＬでクエンチした。有機層を炭酸ナトリウム飽和水溶液５０ｍＬ、水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで続けて洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中０～１０％メタノールで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１．２ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６４分。

【０４４２】

工程５：２－［［３－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２５２】



ｔｅｒｔ－ブチルイミノ－トリ（ピロリジノ）ホスホラン（ＢＴＰＰ）１５８ｍｇ（２．５ｅｑ．）を、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　６０ｍｇ（１ｅｑ．）及びＮ－（３－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（中間体９）５６ｍｇ（１．２ｅｑ．）のジメチルホルムアミド４ｍＬ中の溶液に加え、そしてこの混合物を室温で４時間撹拌し、次いで酢酸エチル５０ｍＬ及び水５０ｍＬで希釈した。有機層を水５０ｍＬで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をメタノール１５ｍＬ及び７Ｎメタノール性アンモニア溶液３０ｍＬに入れて１時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン／ＡｃＯＥｔ／ＭｅＯＨ中７Ｎ　NH_3の比（８０／１８／２）から（５０／４５／５）の混合物で溶出してシリカで精製し、２－［［３－（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　４６ｍｇを得た。

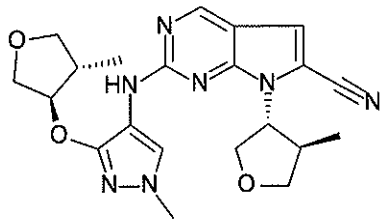
^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.77 (s、3 H)；2.91 (m、1 H)；3.47 (m、1 H)；3.68 (s、3 H)；3.82 (m、1 H)；4.07-4

.24（m、４Ｈ）；4.31（br s、１Ｈ）；4.44（m、１Ｈ）；4.77（br s、１Ｈ）；5.08（m、１Ｈ）；7.47（s、１Ｈ）；8.11（br s、１Ｈ）；8.83（s、１Ｈ）；9.01（br s、１Ｈ）．ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３４分。

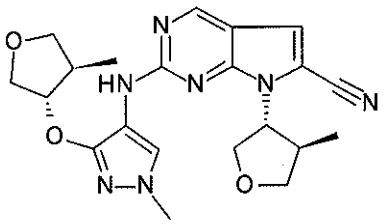
【０４４３】

実施例２及び実施例３：２－［［１－メチル－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［１－メチル－３－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２５３】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（８０ｍｇ）並びにＮ－（１－メチル－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（６０ｍｇ）（中間体５）から、２－［［１－メチル－３－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［１－メチル－３－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（９５ｍｇ）（本明細書では、２－［［１－メチル－３－［（ｔｒａｎｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４４４】

異性体混合物８２ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３３ｍｇ及び２番目に溶出する異性体２９ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＺ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン２５／エチルアルコール７５／トリエチルアミン０．１％；流量：４０ｍＬ／分）。

【０４４５】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.02（d、J=7 Hz、3 H）；1.05（d、J=7 Hz、3 H）；2.41（m、1 H）；2.92（m、1 H）；3.33（m、1 H）；3.47（t、J=9 Hz、2 H）；3.68（s、3 H）；3.80（d、J=10 Hz、1 H）；3.90-3.99（m、2 H）；4.12-4.24（m、2 H）；4.29（m、1 H）；4.68（m、1 H）；4.77（m、1 H）；7.47（s、1 H）；8.10（br s、1 H）；8.82（s、2 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５６分 - 実施例２（絶対配置未知）

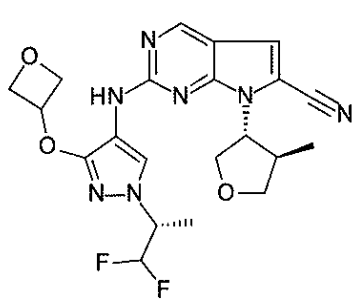
ピーク2(第２の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.02（d、J=

7 Hz、3 H)；1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.41 (m、1 H)；2.92 (m、1 H)；3.33 (m、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、2 H)；3.68 (s、3 H)；3.80 (d、J=10 Hz、1 H)；3.90-3.99 (m、2 H)；4.12-4.24 (m、2 H)；4.29 (m、1 H)；4.68 (m、1 H)；4.77 (m、1 H)；7.47 (s、1 H)；8.10 (br s、1 H)；8.82 (s、2 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５６分 -実施例３ （絶対配置未知）。

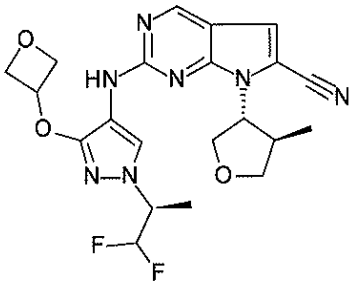
【０４４６】

実施例４及び実施例５：２－［［１－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［１－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２５４】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（８０ｍｇ）及びＮ－［１－［２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（６９ｍｇ）（中間体２５）から、２－［［１－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［１－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（６９ｍｇ）（本明細書では、２－［［１－（２，２－ジフルオロ－１－メチル－エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４４７】

異性体混合物６９ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体２９ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３０ｍｇを得た（条件：カラム Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－４、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン５５／エチルアルコール４５／トリエチルアミン０．１％；流量：４５ｍＬ／分）。

【０４４８】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.03 (d、J=7 Hz、3 H)；1.48 (d、J=7 Hz、3 H)；2.88 (m、1 H)；3.44 (t、J=9 Hz、1 H)；4.15 (t、J=9 Hz、2 H)；4.32 (m、1 H)；4.51 (m、1 H)；4.59 (m、2 H)；4.76 (m、1 H)；4.82 (t、J=7 Hz、2 H)；5.35 (m、1 H)；6.15 (dt、J=4及び56 Hz、1 H)；7.49 (s、1 H)；8.17 (br s、1 H)；8.85 (s、1 H)；9.03 (br

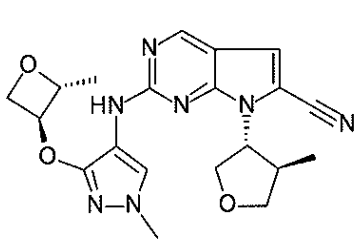
s、１Ｈ)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６５分 - 実施例４（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.04 (d、J=7 Hz、3 H)；1.49 (d、J=7 Hz、3 H)；2.88 (quin、J=7 Hz、1 H)；3.44 (t、J=9 Hz、1 H)；4,09 - 4,21 (m、2 H)；4.31 (m、1 H)；4.51 (m、1 H)；4.58 (t、J=6 Hz、2 H)；4.76 (m、1 H)；4.82 (t、J=7 Hz、2 H)；5.35 (quin、J=6 Hz、1 H)；6.13 (td、J=4及び56 Hz、1 H)；7.49 (s、1 H)；8.17 (br s、1 H)；8.85 (s、1 H)；9.03 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６５分 - 実施例５ （絶対配置未知）。

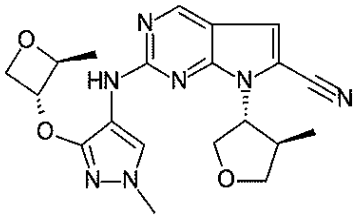
【０４４９】

実施例６及び実施例７：２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２５５】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（４００ｍｇ）並びにＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（２９０ｍｇ）（中間体１９）から、２－（（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（４２１ｍｇ）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（（（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４５０】

異性体混合物４０６ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１９９ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１８７ｍｇを得た（条件：カラム Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／トリエチルアミン０．１％；流量：４００ｍＬ／分）。

【０４５１】

ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.06 (d、J=

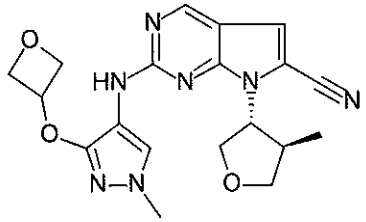
7 Hz、3 H)；1.42 (d、J=6 Hz、3 H)；2.88 - 2.97 (m、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、1 H)；3.67 (s、3 H)；4.05 - 4.36 (m、3 H)；4.38 - 4.51 (m、1 H)；4.66 (t、J=7 Hz、1 H)；4.75 - 4.84 (m、2 H)；4.84 - 4.93 (m、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.09 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.95 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５７分 -実施例６（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.06 (d、J=7 Hz、3 H)；1.42 (d、J=6 Hz、3 H)；2.84 - 2.97 (m、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、1 H)；3.67 (s、3 H)；4.05 - 4.34 (m、2 H)；4.38 - 4.45 (m、1 H)；4.66 (t、J=7 Hz、1 H)；4.72 - 4.82 (m、2 H)；4.89 (m、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.08 (br s、1 H)；8,83 (s、1 H)；8,95 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５６分 －実施例７（絶対配置未知）。

【０４５２】

実施例８：２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２５６】



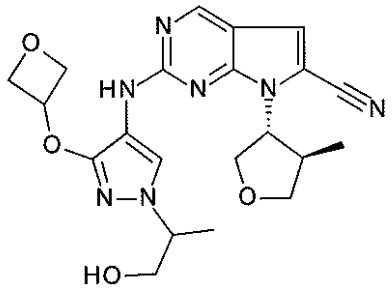
ｔｅｒｔ－ブチルイミノ－トリ（ピロリジノ）ホスホラン（ＢＴＰＰ）４５９ｍｇ（２．５ｅｑ．）を、概して実施例１の工程１～４に記載される手順に従って製造された２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１８０ｍｇ（１ｅｑ．）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　１３９ｍｇ（１．２ｅｑ．）（中間体４）のジメチルホルムアミド２０ｍＬ中の溶液に加え、そしてこの混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで酢酸エチル５０ｍＬ及び水５０ｍＬで希釈した。有機層を水５０ｍＬで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をメタノール５ｍＬ及び７Ｎメタノール性アンモニア溶液５ｍＬに入れて３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／ＡｃＯＥｔの混合物を用いて比（１００／０）から（０／１００）で溶出してシリカで精製し、２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１８１ｍｇ（１８１ｍｇ）を得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.95 (m、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、1 H)；3.66 (s、3 H)；4.11 - 4.24 (m、2 H)；4,30 (br s、1 H)；4.58 (m、2 H)；4.78 (m、1 H)；4.82 (t、J=7 Hz、2 H)；5.32 (m、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.08 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.99 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分。

【０４５３】

実施例９：２－［［１－［２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

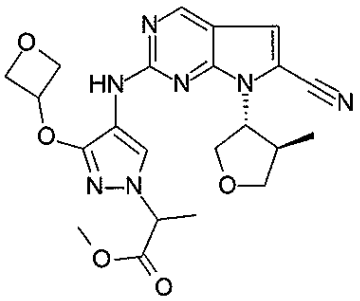
【化２５７】



【０４５４】

工程１：２－［４－［［６－シアノ－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－１－イル］プロパン酸メチルの製造

【化２５８】

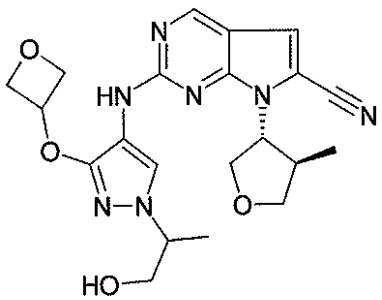


概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）及びラセミ　２－（４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）プロパン酸メチル（１８５ｍｇ）（中間体３３）から、２－［４－［［６－シアノ－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－１－イル］プロパン酸メチル（１７０ｍｇ）を得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０４５５】

工程２：２－［［１－［２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（実施例９）の製造

【化２５９】



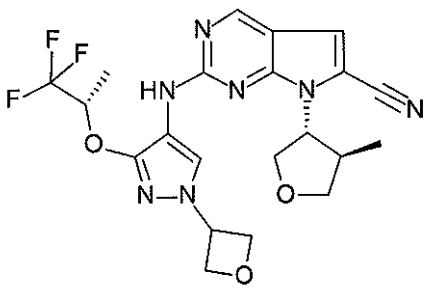
水素化ホウ素ナトリウム（６４ｍｇ、７ｅｑ．）を、２－［４－［［６－シアノ－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］アミノ］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－１－イル］プロパン酸メチル（１１０ｍｇ、１ｅｑ．）のメタノール５ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、塩化アンモニウム飽和溶液１０ｍＬでクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水５０ｍＬ及びブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／ＡｃＯＥｔ／７Ｎメタノール性アンモニア溶液の混合物を用いて比（８０／１８／２）から（５０／４５／５）で溶出してシリカで精製し、２－［［１－［２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル］－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（実施例９）２４ｍｇを得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.04 (d、J=6 Hz、3 H)；1.33 (d、J=7 Hz、3 H)；2.92 (m、1 H)；3.45 (m、1 H)；3.51 (m、1 H)；3.63 (m、1 H)；4.04-4.22 (m、3 H)；4.30 (m、1 H)；4.59 (m、2 H)；4.75 -4.89 (m、4 H)；5.33 (m、1 H)；7.47 (s、1 H)；8.07 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.91 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３６分。

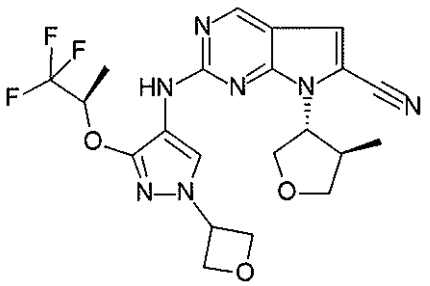
【０４５６】

実施例１０及び実施例１１：７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６０】



及び



概して実施例１の工程５において記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ）並びにＮ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミド及びＮ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミドのラセミ混合物（９６ｍｇ）（中間体２３）から、７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（１２９ｍｇ）（本明細書では、７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］－２－［［１－（オキセタン－３－イル）－３－（２，２，２－トリフルオロ

－１－メチル－エトキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４５７】

異性体混合物９３ｍｇに対するキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３９ｍｇ及び２番目に溶出する異性体４０ｍｇ（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：ヘプタン８０／エチルアルコール２０／トリエチルアミン０．１％；流量：４５ｍＬ／分）を得た。

【０４５８】

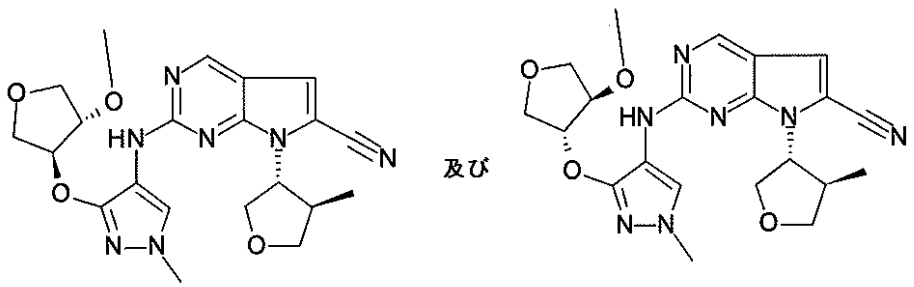
ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.05（d、J=7 Hz、3 H）；1.48（d、J=6 Hz、3 H）；2.90（m、1 H）；3.45（t、J=9 Hz、1 H）；4.18（m、2 H）；4.30（m、1 H）；4.76（m、1 H）；4.85-4.93（m、4 H）；5.30-5.42（m、2 H）；7.48（s、1 H）；8.27（br s、1 H）；8.84（s、1 H）；8.94（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７６分－実施例１０（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.04（d、J=7 Hz、3 H）；1.48（d、J=6 Hz、3 H）；2.90（quin、J=7 Hz、1 H）；3.44（t、J=9 Hz、1 H）；4.07 - 4,23（m、2 H）；4.29（m、1 H）；4.72（m、1 H）；4.82 - 4,98（m、4 H）；5.26 - 5.47（m、2 H）；7.48（s、1 H）；8,26（br s、1 H）；8.84（s、1 H）；8.94（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７６分－実施例１１（絶対配置未知）。

【０４５９】

実施例１２及び実施例１３：２－［［３－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６１】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（６０ｍｇ）並びにＮ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（４８ｍｇ）（中間体１７）から、２－［［３－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－［［３－［（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３

－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（７０ｍｇ）（本明細書では２－［［３－［（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル］オキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４６０】

異性体混合物６１ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体２４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体２３ｍｇを得た（条件：カラム　Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－１、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０／トリエチルアミン　０．１％；流量：４０ｍＬ／分）。

【０４６１】

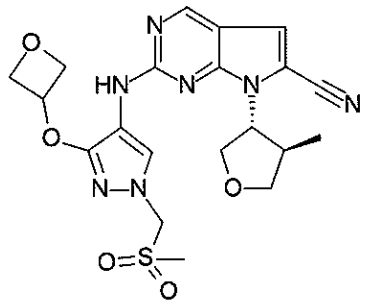
ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm： 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)；2.92 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.34 (m マスクされた、3 H)；3.48 (t、J=9 Hz、1 H)；3.67 (m、1 H)；3.70 (s、3 H)；3.84 (d、J=10 Hz、1 H)；3.93 (m、2 H)；4.04 (m、1 H)；4.16 (t、J=9 Hz、1 H)；4.22 (t、J=8 Hz、1 H)；4.34 (br s、1 H)；4.78 (dt、J=1及び7 Hz、1 H)；4.96 (d、J=4 Hz、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.13 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.93 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５分－実施例１２（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.06 (d、J=7 Hz、3 H)；2.92 (spt、J=7．1 H)；3.33 (m マスクされた 3 H)；3.48 (t、J=9 Hz、1 H)；3.67 (m、1 H)；3.70 (s、3 H)；3.84 (d、J=10 Hz、1 H)；3.93 (m、2 H)；4.04 (d、J=4 Hz、1 H)；4.17 (t、J=9 Hz、1 H)；4.22 (t、J=8 Hz、1 H)；4.31 (br s、1 H)；4.78(m、1 H)；4.96 (d、J=4 Hz、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.14 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.92 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５分－実施例１３（絶対配置未知）。

【０４６２】

実施例１４：２－［［１－（メチルスルホニルメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６２】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ）及びＮ－（１－（（メチルスルホニル）メチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（４８ｍｇ）（中間体１３）から、２－［［１－（メチルスルホニルメチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１２９ｍｇ）（実施例１４）を得た。

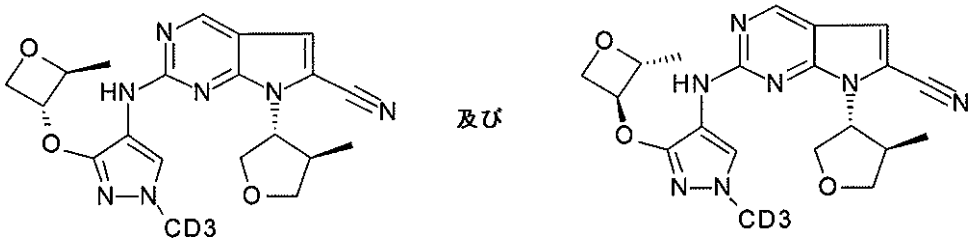
【０４６３】

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.04 (d、J=7 Hz、3 H)；2.88 (m、1 H)；2.99 (s、3 H)；3.45 (t、J=9 Hz、1 H)；4.15 (t、J=9 Hz、1 H)；4.20-4.30 (m、2 H)；4.5 (m、2 H)；4.80-4.90 (m、3 H)；5.34-5.54 (m、3 H)；7.52 (s、1 H)；8.27 (br s、1 H)；8.88 (s、1 H)；9.20 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３６分。

【０４６４】

実施例１５及び実施例１６：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び　２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６３】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２４５ｍｇ）並びにＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１８９ｍｇ）（中間体２１）のラセミ混合物から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（２６７ｍｇ）（本明細書では２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４６５】

異性体混合物２６２ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１３ｍｇ及び２番目に溶出する異性体９６ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／トリエチルアミン０．１％；流量：４００ｍＬ／分、次いでカラム　Ａｍｙｌｏｓｅ－１．５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン８０／エチルアルコール２０／トリエチルアミン０．１％；流量：４５ｍＬ／分）。

【０４６６】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.41 (d、J=6 Hz、3 H)；2.92 (dquin、J=8及び15 Hz、1 H)；3.46 (t、J=9 Hz、1 H)；4.10-4.24 (m、2 H)；4.30 (m、1 H)；4.41 (dd、J=

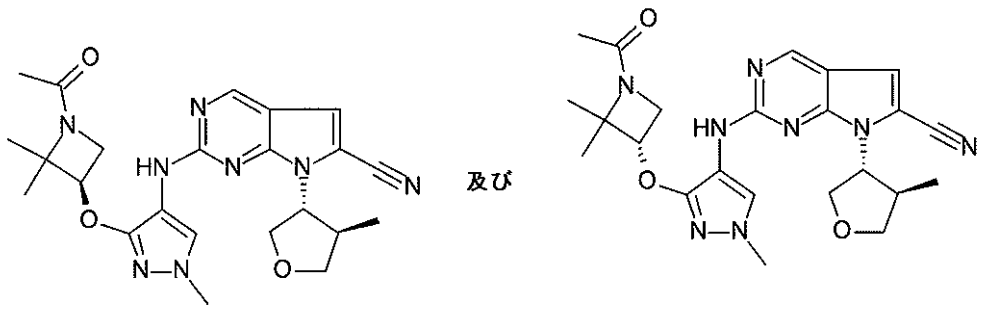
6及び7 Hz、１ H)；4.65 (t、J=6 Hz、１ H)；4.72-4.83 (m、２ H)；4.89 (m、１ H)；7.47 (s、１ H)；8.07 (br s、１ H)；8.82 (s、１ H)；8.96 (br s、１ H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５分－実施例１５（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、３ H)；1.41 (d、J=6 Hz、３ H)；2.92 (dquin、J=7及び15 Hz、１ H)；3.46 (t、J=9 Hz、１ H)；4.16 (q、J=9 Hz、２ H)；4.29 (m、１ H)；4.40 (dd、J=6及び7 Hz、１ H)；4.66 (t、J=7 Hz、１ H)；4.71－4.84 (m、２ H)；4.89 (q、J=6 Hz、１ H)；7.47 (s、１ H)；8.06 (br s、１ H)；8.82 (s、１ H)；8.95 (br s、１ H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４９分－実施例１６（絶対配置未知）。

【０４６７】

実施例１７及び実施例１８：２－（（３－（（（Ｒ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｓ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６４】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１１０ｍｇ）並びに（Ｒ）－Ｎ－（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（８７ｍｇ）（中間体３２）から、２－（（３－（（（Ｒ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｓ）－１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（９９ｍｇ）（本明細書では２－（（３－（（１－アセチル－２，２－ジメチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４６８】

異性体混合物９４ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３５ｍｇ（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／トリエチルアミ

ン０．１％；流量：４２ｍＬ／分）を得た。

【０４６９】

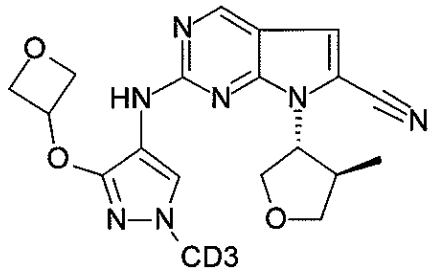
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.05（d、J=7 Hz、3 H）；1.37（s、3 H）；1.52（s、3 H）；1.70（s、3 H）；2.92（spt、J=7 Hz、1 H）；3.47（t、J=9 Hz、1 H）；3.67（s、3 H）；3.96（dd、J=5及び10 Hz、1 H）；4.16（t、J=9 Hz、1 H）；4.22（td、J=3及び8 Hz、1 H）；4.26-4.40（m、2 H）；4.76（m、1 H）；4.80（m、1 H）；7.47（s、1 H）；8.10（br s、1 H）；8.83（s、1 H）；8.96（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４８分－実施例１７（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.05（d、J=7 Hz、3 H）；1.37（s、3 H）；1.52（s、3 H）；1.70（s、3 H）；2.92（spt、J=7 Hz、1 H）；3.47（t、J=9 Hz、1 H）；3.67（s、3 H）；3.96（dd、J=5及び10 Hz、1 H）；4.16（t、J=9 Hz、1 H）；4.22（td、J=3及び8 Hz、1 H）；4.26-4.40（m、2 H）；4.76（m、1 H）；4.80（m、1 H）；7.47（s、1 H）；8.13（br s、1 H）；8.83（s、1 H）；8.98（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１，４８分－実施例１８（絶対配置未知）。

【０４７０】

実施例１９：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６５】



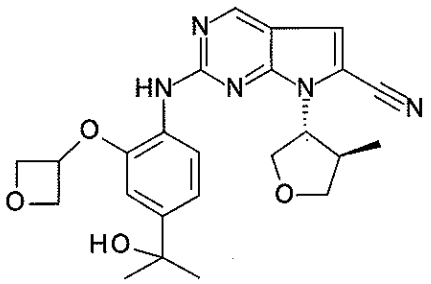
概して実施例１の工程５に記載される手順にしたがって、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（４０ｍｇ）及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（３２ｍｇ）（中間体２６）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（３５ｍｇ）を得た。

^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.05（d、J=6.8 Hz、3 H）、2.92（m、1 H）、3.47（t、J=8.8 Hz、1 H）、4.12-4.35（m、3 H）、4.57（m、2 H）、4.72-4.84（m、3 H）、5.31（tt、J=6.0及び5.0 Hz、1 H）、7.46（s、1 H）、 8.04（br s、1 H）、8.82（s、1 H）、8.92（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ３９９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０３分。

【０４７１】

実施例２０：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

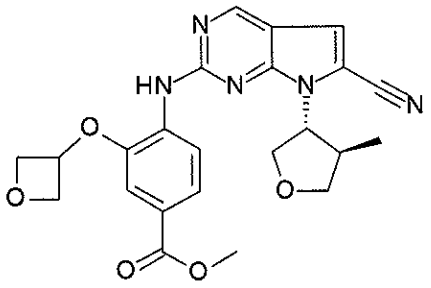
【化２６６】



【０４７２】

工程１：４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルの製造

【化２６７】

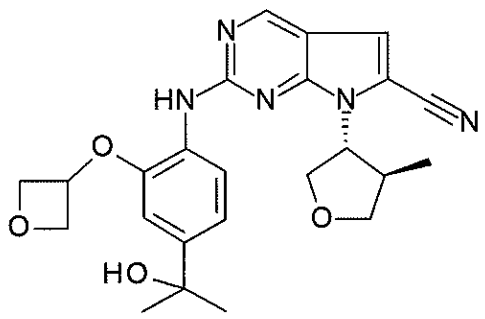


概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ）及び４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（９０ｍｇ）（中間体３５）から、４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（１４６ｍｇ）を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ４５０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．５４分。

【０４７３】

工程２：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２６８】



テトラヒドロフラン中３Ｍ臭化メチルマグネシウム４６７μＬ（１０ｅｑ．）を、４－

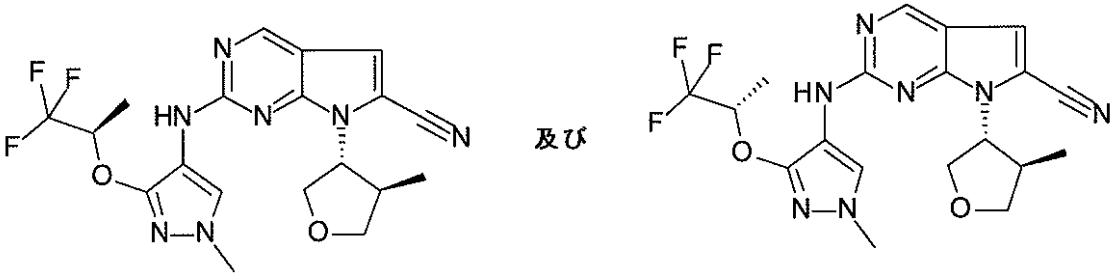
（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル６３ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン４．５ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を３０分間０℃で撹拌し、次いでテトラヒドロフラン中３Ｍ臭化メチルマグネシウム４ｅｑ．を加え、そして反応混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／ＡｃＯＥｔ／７Ｎメタノール性アンモニア溶液（８０／１８／２）の混合物で溶出してシリカで精製し、２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　３５ｍｇを黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.08 (d、J=7 Hz、3 H)；1.42 (s、6 H)；2.95 (m、1 H)；3.48 (t、J=9 Hz、1 H)；4.12-4.31 (m、3 H)；4.63 (dd、J=5及び7 Hz、2 H)；4.86 (q、J=8 Hz、1 H)；4.93 (t、J=7 Hz、2 H)；4.98 (s、1 H)；5.35 (m、1 H)；6.73 (d、J=2 Hz、1 H)；7.07 (dd、J=2及び8 Hz、1 H)；7.55 (s、1 H)；8.25 (d、J=8 Hz、1 H)；8.43 (s、1 H)；8.91 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４５０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５４分。

【０４７４】

実施例２１及び実施例２２：２－（（１－メチル－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２６９】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ）及びＮ－（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（８２ｍｇ）（中間体７）から、２－（（１－メチル－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（９０ｍｇ）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メ

チルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４７５】

異性体混合物６５ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３１ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３５ｍｇ（条件：カラム　ＣｈｉｒａｌｐａＫ　ＡＹ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／トリエチルアミン０．１％からヘプタン３０／エチルアルコール７０／トリエチルアミン０．１％へのステップグラジエント；流量：４０ｍＬ／分）。

【０４７６】

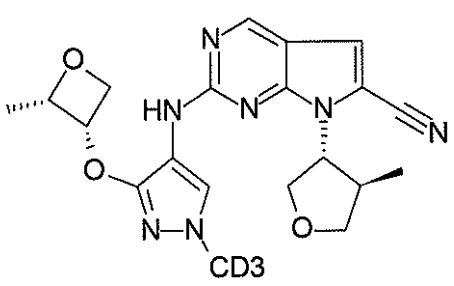
ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J= 7 Hz、3 H)；1.43 (d、J=6 Hz、3 H)；2.91 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.46 (t、J= 9 Hz、1 H)；3.71 (s、3 H)；4.14 (t、J=8 Hz、1 H)；4.21 (t、J=8 Hz、1 H)；4.29 (m、1 H)；4.79 (m、1 H)；5.23 (spt、J=7 Hz、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.08 (br s、1 H)；8.82 (s、1 H)；8.86 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７６分－実施例２１（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J= 7 Hz、3 H)；1.43 (d、J=6 Hz、3 H)；2.91 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.46 (t、J= 9 Hz、1 H)；3.70 (s、3 H)；4.04－4.34 (m、3 H)；4.75 (m、1 H)；5.23 (spt、J=7 Hz、1 H)；7.47 (s、1 H)；8.06 (br s、1 H)；8.82 (s、1 H)；8.86 (s 大、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７６分－実施例２２（絶対配置未知）。

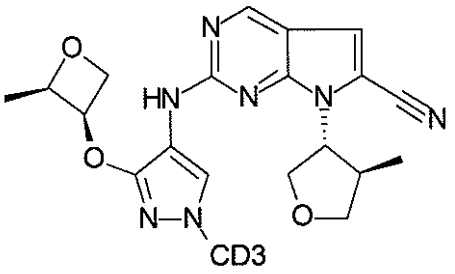
【０４７７】

実施例２３及び実施例２４：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２７０】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（２４５ｍｇ）並びにＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（１８９ｍｇ）（中間体２２）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メ

チル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（２３５ｍｇ）（本明細書では２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（ｃｉｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４７８】

異性体混合物２３０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１００ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１０２ｍｇを得た（条件：カラム　ＣｈｉｒａｌｐａＫ　ＡＤ、２０μｍ、２５０Ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン６０／エチルアルコール４０からのステップグラジエント；流量：４００ｍＬ／分）。

【０４７９】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1,05 (d、J=7 Hz、3 H)；1,30 (d、J=6 Hz、3 H)；2,93 (spt、J=7 Hz、1 H)；3,47 (t、J=9 Hz、1 H)；4,16 (t、J=10 Hz、1 H)；4,21 (t、J=8 Hz、1 H)；4,32 (m、1 H)；4,46 (dd、J=5及び7 Hz、1 H)；4,74 (dd、J=6及び7 Hz、1 H)；4,81 (m、1 H)；5,04 (quin、J=6 Hz、1 H)；5,30 (q、J=6 Hz、1 H)；7,48 (s、1 H)；8,10 (br s 、1 H)；8,83 (s、1 H)；8,99 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分－実施例２３（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.30 (d、J=6 Hz、3 H)；2.90 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.46 (t、J=9 Hz、1 H)；4.17 (m、2 H)；4.31 (m、1 H)；4.46 (dd、J=5及び7 Hz、1 H)；4.72 (dd、J=6及び7 Hz、1 H)；4.79 (m、1 H)；5.03 (quin、J=6 Hz、1 H)；5.29 (td、J=5及び6 Hz、1 H)；7.47 (s、1 H)；8.09 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.97 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分－実施例２４（絶対配置未知）。

【０４８０】

概して実施例１に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを適切なホルムアミド類と反応させて、表Ｉにおける実施例２５～４３を得た。

【０４８１】

【表７－１】

表Ｉ

実施例	名称	ホルムアミド	NMR ^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6)	LC/MS MH+；t, 方法
25	2-((3-イソプロポキシ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体8	1.04 (d、J=7 Hz、3 H)；1.30 (d、J=6 Hz、6 H)；2.87 (m、1 H)；3.45 (t、J=9 Hz、1 H)；4.12-4.33 (m、3 H)；4.72-4.95 (m、4 H)；7.50 (s、1 H)；8.20 (br s、1 H)；8.75 (br s、1 H)；8.85 (s、1 H)	450；1.95 B
26	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体38	1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.27 (d、J=6 Hz、6 H)；2.93 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、1 H)；3.67 (s、3 H)；4.16 (t、J=9 Hz、1 H)；4.21 (t、J=8 Hz、1 H)；4.34 (m、1 H)；4.60-4.90 (m、2 H)；7.46 (s、1 H)；8.03 (br s、1 H)；8.53 (br s、1 H)；8.81 (s、1 H)	382；1.23 D
27	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体27	1.04 (d、J=6.8 Hz、3 H) 1.92 (s、3 H)、1.93 (s、3 H)、2.87 (dt、J=14.6、7.3 Hz、1 H)、3.43 (t、J=7.4 Hz、1 H)、4.17 (t、J=8.8 Hz、2 H)、4.37 (m、1 H)、4.60 (m、2 H)、4.75 (m、1 H)、4.84 (ddd、J=7.3、6.3、1.5 Hz、2 H)、5.41 (ddd、J=11.2、6.1、5.1 Hz、1 H)、7.49 (s、1 H)、8.23 (br s、1 H)、8.87 (s、1 H)、9.06 (br s、1 H)	449；1.24 D
28	2-((3-シクロプロポキシ-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体29	0.60 - 0.89 (m、4 H)、1.06 (d、J=6.7 Hz、3 H)、2.93 (m、1 H)、3.48 (t、J=8.7 Hz、1 H)、4.06 (m、1 H)、4.12 - 4.33 (m、3 H)、4.77 (br q、J=7.7 Hz、1 H)、7.45 (s、1 H)、8.04 (br s、1 H)、8.72 (br s、1 H)、8.80 (s、1 H)	383；1.27 D

【表７－２】

29	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体31	1.04 (d、J=6.8 Hz、3 H)、1.32 (d、J=6.1 Hz、6 H)、1.94 (s、3 H)、1.95 (s、3 H)、 2.88 (m、1 H)、3.44 (t、J=8.6 Hz、1 H)、4.13 - 4.22 (m、2 H)、4.38 (m、1 H)、4.76 (m、1 H)、4.82 (sep、J=6.1 Hz、1 H)、7.49 (s、1 H)、8.20 (br s、1 H)、8.69 (br s、1 H)、8.85 (s、1 H)	435 ; 1.55 D
30	2-((3-シクロプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体11	0.64 - 0.75 (m、4 H)、1.05 (d、J=6.7 Hz、3 H)、2.92 (m、1 H)、3.46 (t、J=8.7 Hz、1 H)、4.12 - 4.24 (m、3 H)、4.33 (m、1 H)、4.76 (m、1 H)、4.86 - 4.96 (m、4 H)、5.37 (quin、J=7.1 Hz、1 H)、7.46 (s、1 H)、8.26 (br s、1 H)、8.80 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)	422 ; 1.28 D
31	2-((3-イソプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体12	1.05 (d、J=6.5 Hz、3 H)、1.32 (d、J=6.3 Hz、6 H)、2.92 (m、1 H)、3.46 (t、J=8.7 Hz、1 H)、4.13 - 4.23 (m、2 H)、4.32 (m、1 H)、4.74 - 4.92 (m、6 H)、5.34 (m、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.22 (br s、1 H)、8.61 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)	424 ; 1.39 D
32	2-((3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体6	1.06 (d、J=7 Hz、3 H) ; 1.17 (s、6 H) ; 2.94 (m、1 H) ; 3.49 (t、J=9 Hz、1 H) ; 3.67 (s、3 H) ; 3.86 (s、2 H) ; 4.20 (t、J=9 Hz、1 H) ; 4.26 (t、J=8 Hz、1 H) ; 4.41 (br s、1 H) ; 4.80 (m 大、2 H) ; 7.48 (s、1 H) ; 8.25 (br s、1 H) ; 8.85 (s、1 H) ; 9.22 (br s、1 H)	412 ; 1.46 B
33	2-((1-(メトキシメチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン	中間体14	1.04 (d、J=7 Hz、3 H) ; 2.92 (m、1 H) ; 3.22 (s、3 H) ; 3.45 (t、J=9 Hz、1 H) ; 4.12 -4.22 (m、2 H) ; 4.32 (m、1 H) ; 4.60 (m、2 H) ; 4.78 (m、1 H) ; 4.84	426 ; 1.45 B

【表７－３】

	-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル		(t、J=7 Hz、2 H)；5.16 (m、2 H)；5.38 (m、1 H)；7.49 (s、1 H)；8.32 (br s、1 H)；8.86 (s、1 H)；9.08 (br s、1 H)	
34	2-((1-(メチルスルホニル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体18	1.08 (d、J=6.5 Hz、3 H)、2.97 (m、1 H)、3.29 (s、3 H)、3.44 (t、J=8.9 Hz、1 H)、4.14 (t、J=8.9 Hz、1 H) 4.25 - 4.34 (m、2 H)、4.67 (m、2 H)、4.81 (m、1 H)、4.90 (m、2 H)、5.54 (tt、J=6.0、4.8 Hz、1 H)、7.55 (s、1 H)、8.54 (s、1 H)、8.96 (s、1 H)、9.54 (br、1 H)	460；1.13 D
35	2-((3-シクロプロポキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体15	0.63 - 0.75 (m、4 H)；1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.93 (spt、J=8 Hz、1 H)；3.26 (s、3 H)；3.46 (t、J=9 Hz、1 H)；4.09 - 4,27 (m、3 H)；4.32 (br s、1 H)；4.78 (m、1 H)；5.16 - 5,26 (m、2 H)；7.49 (s、1 H)；8.32 (br s、1 H)；8.84 (s、1 H)；8.87 (br s、1 H)	410；1.58 B
36	2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体16	0.65 0,77 (m、4 H)；1.04 (d、J=7 Hz、3 H)；2.89 (m、1 H)；3.05 (s、3 H)；3.45 (t、J=9 Hz、1 H)；4.10 - 4.30 (m、4 H)；4.87 (q、J=8 Hz、1 H)；5.40 - 5.60 (m、2 H)；7.50 (s、1 H)；8.27 (br s、1 H)；8.85 (s、1 H)；8.99 (br s、1 H)	458；1.49 B
37	2-((1-シクロプロピル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体24	0.88 (m、2 H)；0.96 (m、2 H)；1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.94 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.43 - 3.53 (m、2 H)；4.11 - 4.24 (m、2 H)；4.32 (m、1 H)；4.53 - 4.61 (m、2 H)；4.71 (m、1 H)；4.82 (t、J=7 Hz、2 H)；5.33 (quin、J=6 Hz、1 H)；7.48 (s、1 H)；8.10 (br s、1 H)；8.83 (s、1 H)；8.99 (br s、1 H)	422；3.0 C

【表７－４】

38	2-((1-エチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体44	1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.32 (t、J=7 Hz、3 H)；2.92 (spt、J=7 Hz、1 H)；3.46 (t、J=9 Hz、1 H)；3.93 (q、J=7 Hz、2 H)；4.11 - 4.21 (m、2 H)；4.31 (t、J=6 Hz、1 H)；4.58 (dt、J=4及び8 Hz、2 H)；4.73 (m、1 H)；4.81 (t、J=7 Hz、2 H)；5.33 (quin、J=6 Hz、1 H)；7.46 (s、1 H)；8.07 (br s、1 H)；8.82 (s、1 H)；8.90 (br s、1 H)	410；1.22 D
39	2-[[1-(メトキシメチル)-3-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル 及び 2-[[1-(メトキシメチル)-3-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル (本明細書では2-[[1-(メトキシメチル)-3-[(trans)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルと呼ばれる)	中間体37	1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.44 (dd、J=2及び6 Hz、3 H)；2.92 (dquin、J=7及び15 Hz、1 H)；3.24 (s、3 H)；3.46 (t、J=9 Hz、1 H)；4.12 - 4.25 (m、2 H)；4.32 (t、J=8 Hz、1 H)；4.44 (dt、J=5及び7 Hz、1 H)；4.68 (t、J=7 Hz、1 H)；4.73 - 4.87 (m、2 H)；4.96 (q、J=6 Hz、1 H)；5.11 - 5.22 (m、2 H)；7.49 (s、1 H)；8.29 (br s、1 H)；8.86 (s、1 H)；9.01 (br s、1 H)	440；1.54 B
40	2-[[1-メチル-3-[[(7R)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-7-イル]オキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロ	中間体36	1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；1.73 (m、1 H)；1.79 (m、1 H)；2.05 (m、1 H)；2.16 (m、1 H)；2.94 (m、1 H)；3.48 (t、J=9 Hz、1 H)；3.68 (s、3 H)；4.17 (t、J=9 Hz、1 H)；4.23 (t、J=8	436；1.53 B

【表７－５】

	ロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル 及び 2-[[1-メチル-3-[[(7S)-2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-7-イル]オキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（本明細書では2-[[1-メチル-3-[(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-7-イル)オキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルと呼ばれる）		Hz、1 H)；4.33 (br s、1 H)；4.41 (m、2 H)；4.73 (m、1 H)；4.76 - 4.87 (m、2 H)；5.08 (br s、1 H)；7.47 (s、1 H)；8.15 (br s、1 H)；8.82 (s、1 H)；9.01 (br s、1 H)	
41	2-((2-シクロプロポキシ-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体10	0.65 - 0.94 (m、4 H)；1.07 (d、J=7 Hz、3 H)；2.17 (s、6 H)；2.95 (m、1 H)；3.38 (m、2 H)；3.47 (t、J=8 Hz、1 H)；3.92 (m、1 H)；4.03 - 4.31 (m、3 H)；4.84 (q、J=7 Hz、1 H)；6.90 (d、J=8 Hz、1 H)；7.26 (s、1 H)；7.53 (s、1 H)；8.16 (s、1 H)；8.25 (d、J=8 Hz、1 H)；8.89 (s、1 H)	433；1.22 B
42	2-((3-イソプロポキシ-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体45	1.05 (d、J=6.5 Hz、3 H)、1.27 (d、J=6.0 Hz、6 H)、2.93 (m、1 H)、3.47 (t、J=8.8 Hz、1 H)、4.13 - 4.24 (m、2 H)、4.29 (m、1 H)、4.68 - 4.80 (m、2 H)、7.46 (s、1 H)、8.04 (br s、1 H)、8.53 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)	385；1.37 D
43	2-((3-シクロプロポキシ-1-((R)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-	中間体28	0.64 (m、2 H)、0.71 (m、2 H)、1.04 (d、J=6.8 Hz、3 H)、1.53 (br d、J=6.8 Hz、3 H)、2.89 (m、1 H)、3.45 (br t、J=8.4 Hz、1 H)、4.08-4.22 (m、3 H)、4.33 (m、1 H)、4.58 (m、1H)、4.77 (m、1 H)、6.17	444；1.42 D

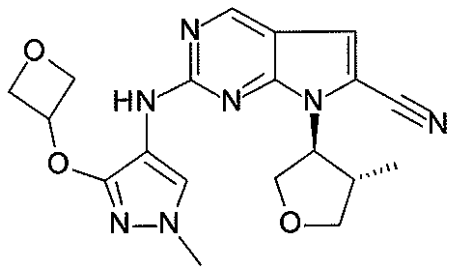
【表７－５】

	6-カルボニトリル 及び 2-((3-シクロプロポキシ-1-((S)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル (本明細書では 2-((3-シクロプロポキシ-1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリルと呼ばれる)		(tdd、J H-F=55.7 Hz、J=3.6、3.0 Hz、1H)、7.47 (s、1 H)、8.16 (br s、1 H)、8.78 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)	

【０４８２】

実施例４４：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２７１】



２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　６９ｍｇを、実施例１に記載される手順に従って、工程１において（３Ｓ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オールの代わりに（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール（中間体３）から始めて、そして工程５においてＮ－（３－（（１－アセチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドをＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体４）で置き換えて製造した。

【０４８３】

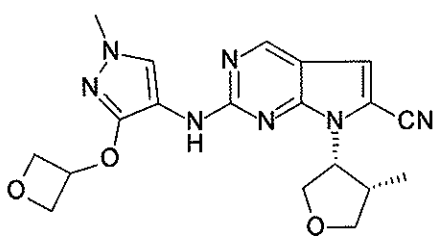
^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.05 (d、J=7 Hz、3 H)；2.92 (dquin、J=8及び15 Hz、1 H)；3.47 (t、J=9 Hz、1 H)；3.66 (s、3 H)；4.08-4.39 (m、3 H)；4.57 (dt、J=4及び8 Hz、2 H)；4.75 (m、1 H)；4.81 (t、J=7

Hz、２Ｈ）；5.31（quin、J=6 Hz、１Ｈ）；7.47（s、１Ｈ）；8.08（br s、１Ｈ）；8.83（s、１Ｈ）；8.98（br s、１Ｈ）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４０分。

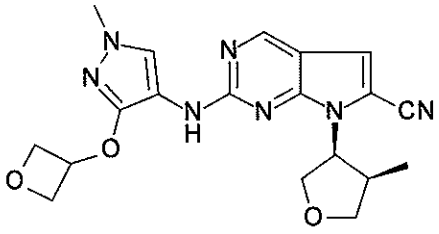
【０４８４】

実施例４５及び実施例４６：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２７２】



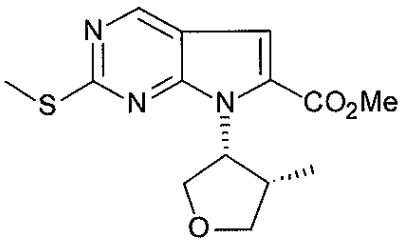
及び



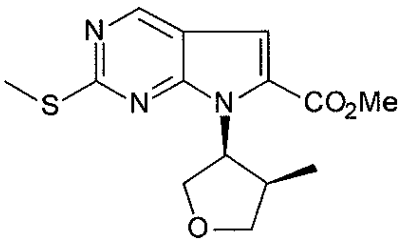
【０４８５】

工程１：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルのラセミ混合物の製造

【化２７３】



及び

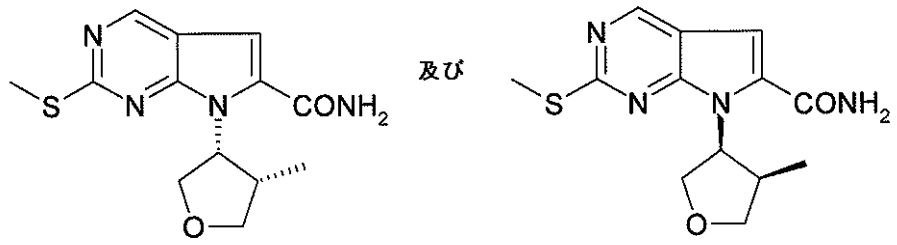


（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オール及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－オールのラセミ混合物０．８２ｇ（１．５ｅｑ．）（市販）を、トリフェニルホスフィン１．９９ｇ（１．４ｅｑ．）のテトラヒドロフラン５０ｍＬ及び２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）１ｇ（１ｅｑ．）の溶液に加えた。反応混合物を０℃に冷却し、そしてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１．６ｍＬ（１．５ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮し、そしてヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルのラセミ混合物１ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３０８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２分。

【０４８６】

工程２：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミ混合物の製造

【化２７４】

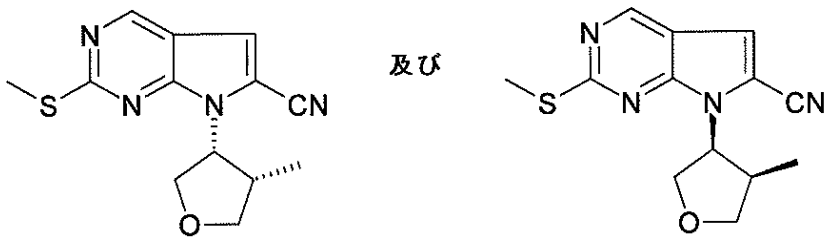


メタノール中７Ｎアンモニア溶液７０ｍＬ中の２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルのラセミ混合物１ｇ（１ｅｑ．）を、密閉チューブにおいて３日間室温で撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮し、そしてヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミ混合物０．７１５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６６分。

【０４８７】

工程３：２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物の製造

【化２７５】

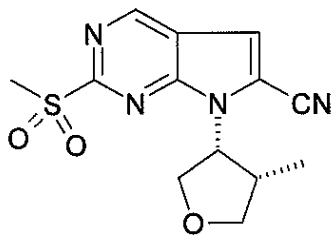


トリフルオロ酢酸無水物１．２２ｍＬ（３．６ｅｑ．）を、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミ混合物０．７１５ｇ、トリエチルアミン１．５５ｍＬ（４．５ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２１ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加えた。この混合物を４時間室温で撹拌し、そして酢酸エチル１００ｍＬ及び炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１００ｍＬで激しく撹拌しながらクエンチした。有機層を水５０ｍＬ及びブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物０．６８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２７５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１９分。

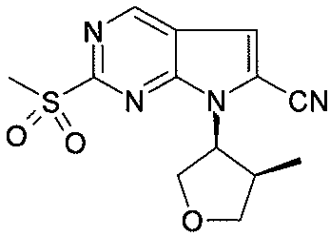
【０４８８】

工程４：２－メチルスルホニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物の製造

【化２７６】



及び

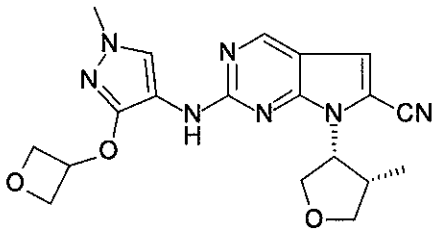


３－クロロ過安息香酸１．２８ｇ（純度７７％；２．３ｅｑ．）を、２－メチルスルファニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルファニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物０．６８ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン２０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン５０ｍＬ及び１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液４０ｍＬでクエンチした。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液４０ｍＬ、水５０ｍＬで続けて洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物０．５８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５８分。

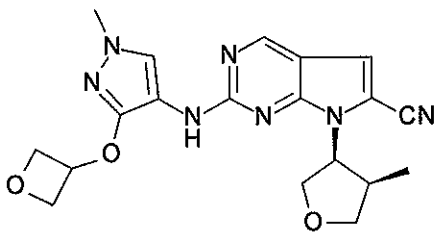
【０４８９】

工程５：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２７７】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（１５５ｍｇ）並びにＮ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１０５ｍｇ）（中間体４）から、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－

７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（１４５ｍｇ）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０４９０】

この混合物１３５ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体５８ｍｇ及び２番目に溶出する異性体５９ｍｇを得た（条件：カラム　Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－１、５μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０／トリエチルアミン０．１％；流量：４０ｍＬ／分）。

【０４９１】

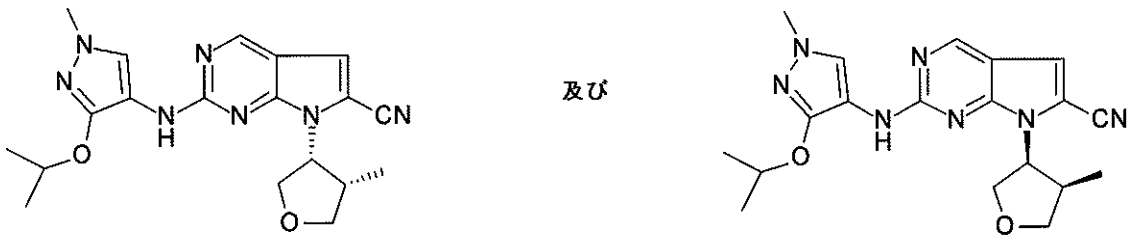
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.55 (d、J=7 Hz、3 H)；2.67 (m、1 H)；3.65 (s、3 H)；3.70 (m、1 H)；3.97 (t、J=8 Hz、1 H)；4.31 (dd、J=8及び10 Hz、1 H)；4.57 (q、J=6 Hz、2 H)；4.65 (m、1 H)；4.81 (t、J=7 Hz、2 H)；5.21 (m、1 H)；5.31 (m、1 H)；7.49 (s、1 H)；8.05 (d、J=2 Hz、1 H)；8.82 (s、1 H)；8.91 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．６３分－実施例４５（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.55 (d、J=7 Hz、3 H)；2.67 (m、1 H)；3.65 (s、3 H)；3.71 (m、1 H)；3.97 (t、J=8 Hz、1 H)；4.31 (dd、J=8及び10 Hz、1 H)；4.57 (q、J=6 Hz、2 H)；4.66 (m、1 H)；4.81 (t、J=7 Hz、2 H)；5.21 (br s、1 H)；5.31 (quin、J=6 Hz、1 H)；7.49 (s、1 H)；8.05 (br s、1 H)；8.82 (s、1 H)；8.92 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．６３分－実施例４６（絶対配置未知）。

【０４９２】

実施例４７：２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミ混合物）

【化２７８】



ジメチルホルムアミド５ｍＬ中の２－メチルスルホニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（６０ｍｇ）（実施例４５の工程４）、Ｎ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　３８ｍｇ（１．０５ｅｑ．）（中間体３８）並びに炭酸セシウム１９２ｍｇ（３ｅｑ．）を、６０℃で１時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチル５０ｍＬ及び水５０ｍＬで希釈した。有機層を水５０ｍＬで

２回洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を７Ｎメタノール性アンモニア溶液１５ｍＬに入れて３０分撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（９８／２）の混合物で溶出してシリカで精製し、２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）－実施例４７　４３ｍｇを得た。

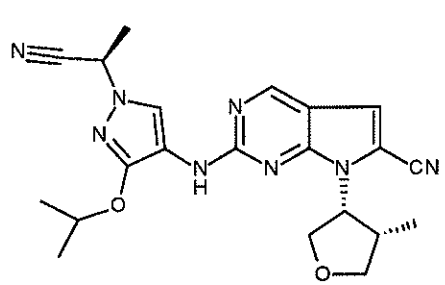
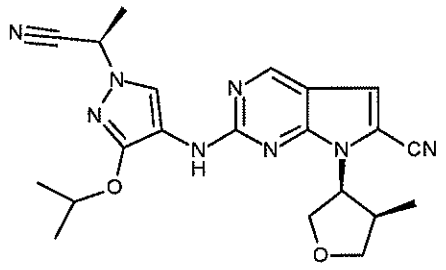
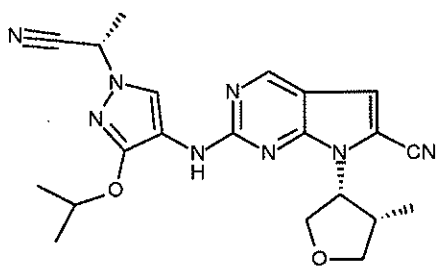
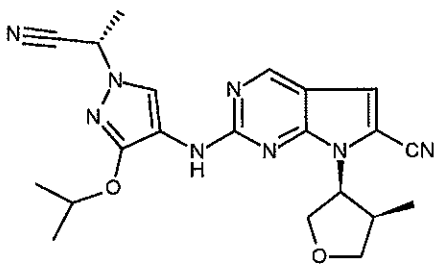
【０４９３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.55（d、J=7 Hz、3 H）；1.26（d、J=3 Hz、3 H）；1.28（d、J=3 Hz、3 H）；2.68（m、1 H）；3.67（s、3 H）；3.72（t、J=9 Hz、1 H）；3.96（m、1 H）；4.31（dd、J=8及び10 Hz、1 H）；4.59－4.81（m、2 H）；5.24（m、1 H）；7.48（s、1 H）；8.05（br s、1 H）；8.50（br s、1 H）；8.81（s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分。

【０４９４】

実施例４８、実施例４９、実施例５０及び実施例５１：２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２７９】

実施例４７に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（２００ｍｇ）（実施例４５の工程４）並びにラセミ　Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１５２ｍｇ）（中間体３９）から、２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（１６０ｍｇ）を得た。

【０４９５】

異性体混合物１６０ｍｇに対してキラル分離を行った。第１の分離により、２つの化合物の混合物８４ｍｇと２つの他の化合物の混合物６６ｍｇとを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ－ＩＣ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０；流量：４００ｍＬ／分）。

【０４９６】

２つの化合物の第１の混合物（８４ｍｇ）をキラルクロマトグラフィーにより分離して、最初に溶出する異性体３６ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３２ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ－ＡＹ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン８０／エチルアルコール２０；流量：４５ｍＬ／分）。

【０４９７】

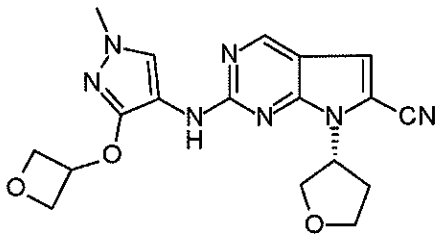
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.56 (d、J=7 Hz、3 H)；1.32 (d、J=6 Hz、6 H)；1.80 (d、J=7 Hz、3 H)；2.73 (m、1 H)；3.73 (t、J=9 Hz、1 H)；3.99 (t、J=8 Hz、1 H)；4.34 (dd、J=8及び10 Hz、1 H)；4.71 (m、1 H)；4.81 (spt、J=7 Hz、1 H)；5.22 (m、1 H)；5.55 (q、J=7 Hz、1 H)；7.51 (s、1 H)；8.31 (m、1 H)；8.71 (br s、1 H)；8.86 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７分－実施例４８（絶対配置未知）

ピーク２(２番目に溶出する異性体)：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.56 (d、J=7 Hz、3 H)；1.32 (dd、J=3及び6 Hz、6 H)；1.79 (d、J=7 Hz、3 H)；2.71 (m、1 H)；3.71 (t、J=9 Hz、1 H)；3.99 (t、J=8 Hz、1 H)；4.34 (dd、J=8及び10 Hz、1 H)；4.64－4.90 (m、2 H)；5.23 (m、1 H)；5.54 (q、J=7 Hz、1 H)；7.51 (s、1 H)；8.30 (br s、1 H)；8.71 (br s、1 H)；8,86 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７分－実施例４９（絶対配置未知）。

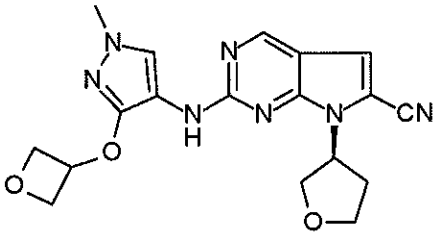
【０４９８】

２つの混合物の第２の混合物（６６ｍｇ）をキラルクロマトグラフィーにより分離して、最初に溶出する異性体３４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３９ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ－ＡＹ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン６０／

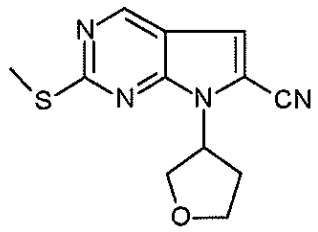
エチルアルコール４０；流量：４５ｍＬ／分）。
【０４９９】
ピーク１（最初に溶出する異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.56（d、J=7 Hz、3 H）；1.31（d、J=3 Hz、3 H）；1.33（d、J=3 Hz、3 H）；1.79（d、J=7 Hz、3 H）；2.70（m、1 H）；3.71（t、J=9 Hz、1 H）；3.99（t、J=8 Hz、1 H）；4.33（dd、J=9及び11 Hz、1 H）；4.70（m、1 H）；4.81（spt、J=6 Hz、1 H）；5.24（m、1 H）；5.54（q、J=6 Hz、1 H）；7.51（s、1 H）；8.30（br s、1 H）；8.71（br s、1 H）；8.86（s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７分－実施例５０（絶対配置未知）
ピーク２（２番目に溶出する異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.56（d、J=7 Hz、3 H）；1.32（d、J=6 Hz、6 H）；1.80（d、J=7 Hz、3 H）；2.70（m、1 H）；3.73（t、J=9 Hz、1 H）；3.99（t、J=8 Hz、1 H）；4.34（t、J=9 Hz、1 H）；4.62－4.92（m、2 H）；5.23（m、1 H）；5.55（q、J=7 Hz、1 H）；7.51（s、1 H）；8.32（br s、1 H）；8.71（br s、1 H）；8.86（s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７分－実施例５１（絶対配置未知）
【０５００】
実施例５２及び実施例５３：（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化２８０】



及び



【０５０１】
工程１：２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造
【化２８１】



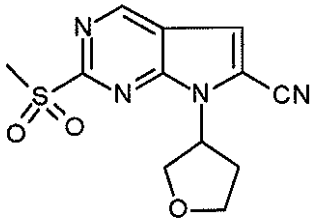
アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１．３６ｇ（３ｅｑ．）を、トリフェニルホスフィン１．６７ｇ（３ｅｑ．）及びラセミ　２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（中間体４３）０．４ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いでテトラヒドロフラン－３－オール（市販）０．５６ｇ（３ｅｑ．）を加えた。この混合物を室温で一晩撹拌し、減圧下で濃縮し、そしてヘプタン中１０～５０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、ラセミ　２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロフラン

－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１．２ｇ（純度５０％）を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５４分。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０５０２】

工程２：２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２８２】

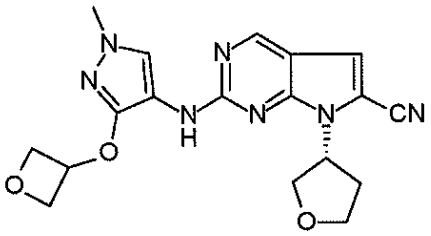


３－クロロ過安息香酸１．５５ｇ（純度７７％；３ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１．２ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン３０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン５０ｍＬ及び１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液４０ｍＬでクエンチした。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液４０ｍＬ、ブライン５０ｍＬで続けて洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、ラセミ　２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．８ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分。

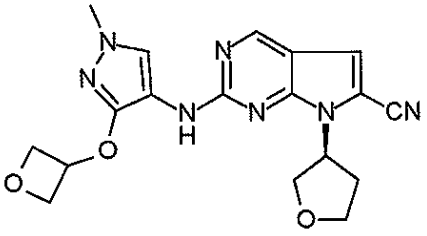
【０５０３】

工程３：（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　実施例５２及び実施例５３の製造

【化２８３】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、ラセミ　２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体４）から、（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（８０ｍｇ

）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０５０４】

異性体混合物７３ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体２２ｍｇ及び２番目に溶出する異性体２１ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０；流量：４００ｍＬ／分）。

【０５０５】

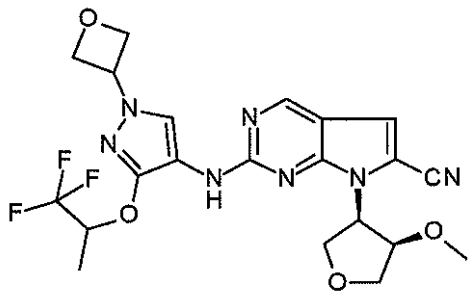
ピーク１（最初に溶出する異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：2.44（q、J=7 Hz、2 H）；3.66（s、3 H）；3.83（q、J=7 Hz、1 H）；3.95－4.19（m、3 H）；4.56（m、2 H）；4.80（t、J=7 Hz、2 H）；5.28（m、2 H）；7.45（s、1 H）；7.94（br s、1 H）；8.80（s、1 H）；8.86（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２７分－実施例５２（絶対配置未知）

ピーク２（２番目に溶出する異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：2.44（q、J=7 Hz、2 H）；3.66（s、3 H）；3.83（q、J=7 Hz、1 H）；3.92－4.20（m、3 H）；4.57（m、2 H）；4.80（t、J=7 Hz、2 H）；5.27（m、2 H）；7.45（s、1 H）；7.93（br s、1 H）；8.80（s、1 H）；8.86（br s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２７ｍｉｎ－実施例５３（絶対配置未知）。

【０５０６】

実施例５４：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（混合物）

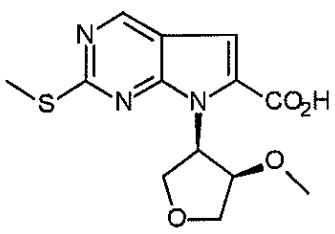
【化２８４】



【０５０７】

工程１：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸の製造

【化２８５】

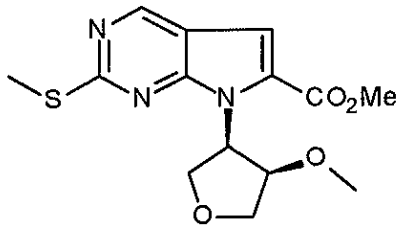


アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）２．３ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、トリフェニルホスフィン３．０３ｇ（１．５ｅｑ．）、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）１．７ｇ（１ｅｑ．）及び（３Ｓ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－オール　１．４４ｇ（１．６ｅｑ．）（中間体５０）のテトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液に５℃で加えた。この混合物を６０℃で２０時間加熱し、次いで０℃に冷却し、そして１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液１１．４ｍＬ（１．５ｅｑ．）を加えた。反応混合物を２時間室温で撹拌した。水４０ｍＬ及びジエチルエーテル４０ｍＬを加えた。水層をジエチルエーテル４０ｍＬで洗浄し、次いでＨＣｌ　１Ｎを用いて酸性化してｐＨ１にした。酸性化の際に沈殿した７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸をろ別し、水で洗浄し、そして真空下で乾燥して７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　９３０ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【０５０８】

工程２：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルの製造

【化２８６】

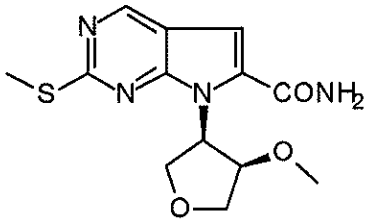


硫酸（１．３４ｍＬ、１．４ｅｑ．）を、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　１．９３ｇ（１ｅｑ．）のメタノール３５ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。硫酸０．６ｍＬ（０．６ｅｑ．）を加え、そして反応混合物を６０℃で２４時間加熱した。硫酸０．６ｍＬ（０．６ｅｑ．）を加え、そして反応混合物を６０℃で４時間加熱し、そして室温で６０時間加熱した。反応混合物を氷冷した炭酸水素ナトリウム飽和溶液に注いで１０分間撹拌し、そして酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を水５０ｍＬで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／酢酸エチルの混合物（９５／５～７０／３０）で溶出してシリカゲルで精製し、無色油状物９６０ｍｇを得、これをジエチルエーテル中でトリチュレートした。固体をろ別して真空下で乾燥し、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　６６０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．８５分。

【０５０９】

工程３：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドの製造

【化２８７】

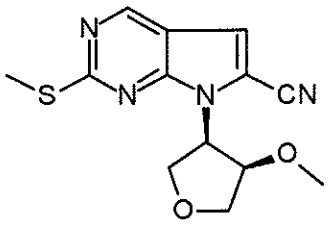


メタノール中７Ｎアンモニア溶液７５ｍＬ中の７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル０．３６ｇ（１ｅｑ．）を、密閉チューブにおいて８８時間室温で撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　３３０ｍｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程において使用した。

【０５１０】

工程４：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２８８】

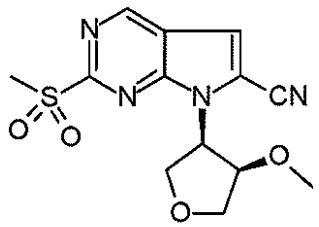


トリフルオロ酢酸無水物０．５６ｍＬ（３．６ｅｑ．）を、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　０．３４ｇ（１ｅｑ．）、トリエチルアミン０．７ｍＬ（４．５ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、そしてジクロロメタン２０ｍＬ、及び炭酸水素ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬで激しく撹拌しながらクエンチした。有機層を水５０ｍＬそしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中０～５％アセトンで溶出してシリカで精製し、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．２２５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．０５分。

【０５１１】

工程５：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化２８９】

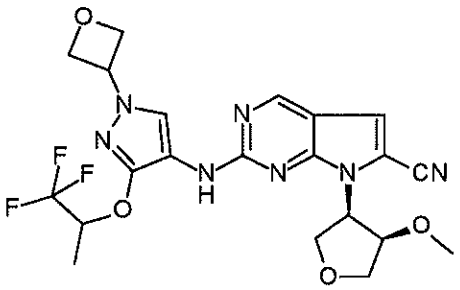


３－クロロ過安息香酸４３５ｍｇ（純度７７％；２．５ｅｑ．）を、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２２５ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン１０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン１０ｍＬ及び１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液１０ｍＬでクエンチした。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１０ｍＬ、ブライン１０ｍＬで続けて洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２３３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１５分。

【０５１２】

工程６：７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（混合物）の製造

【化２９０】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１００ｍｇ）及びラセミ　Ｎ－［１－（オキセタン－３－イル）－３－［（２，２，２－トリフルオロ－１－メチル－エトキシ］ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体２３）から、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］

ピリミジン－６－カルボニトリルの混合物（本明細書では７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－（オキセタン－３－イル）－３－（（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（１２０ｍｇ）－実施例５４を得た。

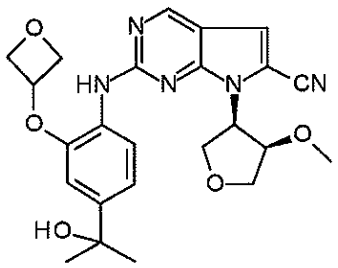
【０５１３】

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.48 (dd、J=7、2 Hz、3 H)、2.98 (s、3 H)、3.85 - 4.08 (m、2 H)、4.10 - 4.26 (m、2 H)、4.49 (m、1 H)、4.89 (d、J=7 Hz、4 H)、5.25 - 5.52 (m、3 H)、7.47 (s、1 H)、8.12 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.84 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４９４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６２分。

【０５１４】

実施例５５：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

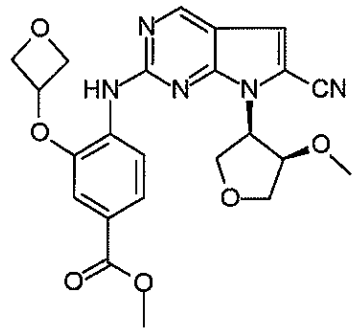
【化２９１】



【０５１５】

工程１：４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルの製造

【化２９２】

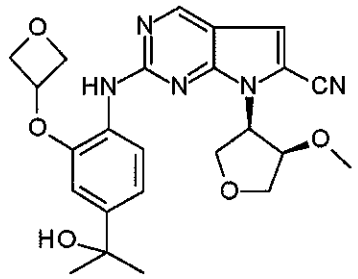


概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（実施例５４の工程５）（７０ｍｇ）及び４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（６６ｍｇ）（中間体３５）から、４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（９７ｍｇ）を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ４６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．３４分。

【０５１６】

工程２：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例５５の製造

【化２９３】



テトラヒドロフラン中３Ｍ臭化メチルマグネシウム６９５μＬ（１０ｅｑ．）を、４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル　９７ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン７ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を１時間０℃で撹拌し、次いで反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／ＡｃＯＥｔ／７Ｎメタノール性アンモニア溶液（８０／１８／２）の混合物で溶出してシリカで精製し、２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　４２ｍｇを得た。

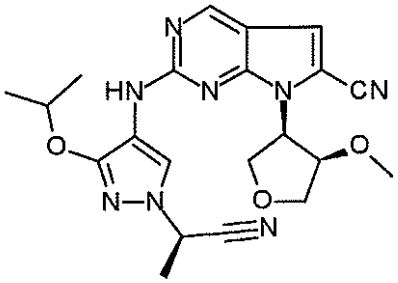
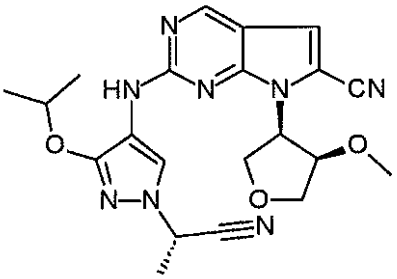
【０５１７】

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.42 (s、6 H)、2.97 (s、3 H)、3.96 (dd、J=10、4 Hz、1 H)、4.06 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.19 (m、1 H)、4.25 (t、J=9 Hz、1 H)、4.48 (dd、J=9、7 Hz、1 H)、4.62 (dd、J=7、5 Hz、2 H)、4.92 (t、J=7 Hz、2 H)、4.98 (s、1 H)、5.34 (quin、J=6 Hz、1 H)、5.53 (q、J=7 Hz、1 H)、6.73 (d、J=2 Hz、1 H)、7.07 (dd、J=8、2 Hz、1 H)、7.52 (s、1 H)、8.17 (d、J=8 Hz、1 H)、8.42 (s、1 H)、8.88 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４４分。

【０５１８】

実施例５６及び実施例５７：２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化２９４】


及び


実施例４７に記載される手順に従って、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１２０ｍｇ）（実施例５４の工程５）並びに（Ｒ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及び（Ｓ）－Ｎ－（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（ラセミ混合物）（中間体３９）から、２－（（１－（（Ｒ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（（Ｓ）－１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（１－（１－シアノエチル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（９５ｍｇ）を得た。

【０５１９】

異性体混合物８９ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３２ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３１ｍｇを得た（条件：カラム　ＣｈｉｒａｌｐａＫ　ＡＹ、２０μｍ、２３０Ｘ１０ｍｍ；液相：ヘプタン８０％／ＥｔＯＨ２０％／ＴＥＡ０．１％；流量：４００ｍＬ／分）。

【０５２０】

ピーク１（第１の異性体）：1H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.31 (d、J=6 Hz、6 H)、1.78 (d、J=7 Hz、3 H)、2.99 (s、3 H)、3.97 (m、1 H)、4.05 (m、1 H)、4.18 (m、1 H)、4.24 (t、J=9 Hz、1 H)、4.55 (br dd、J=9、8 Hz、1 H)、4.81 (spt、J=6 Hz、1 H)、5.47 (q、J=7 Hz、1 H)、5.63 (q、J=7 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.16 (br s、1 H)、8.70 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５７分－実施例５６（絶対配置未知）

ピーク２(第２の異性体)：1H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.31 (d、J=6 Hz、6 H)、1.78 (d、J=7 Hz、3 H)、2.99 (s、3 H)、3.96 (m、1 H)、4.04 (m、1 H)、4.15 - 4.29 (m、2 H)、4.55 (br t、J=8 Hz、1 H)、4.81 (spt、J=6 Hz、1 H)、5.47 (q、J=8 Hz、1 H)、5.62 (q、J=7 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.15 (br s、1 H)、8.71 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５７分－実施例５７（絶対配置未知）

【０５２１】

概して実施例５４～５７に記載される手順に従って、７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを適切なホルムアミド類と反応させて、表ＩＩ

における実施例５８～６９を得た。

【０５２２】

【表８－１】

表ＩＩ

実施例	名称	ホルムアミド	NMR	LC/MS MH+；t, 方法
58	2-((1-(1-シアノエチル)-3-シクロプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体40	0.61－0.78 (m、4 H)、1.79 (d、J=7 Hz、3 H)、2.99 (d、J=1 Hz、3 H)、3.90－4.07 (m、2 H)、4.10－4.29 (m、3 H)、4.55 (br t、J=7 Hz、1 H)、5.45 (q、J=7 Hz、1 H)、5.66 (qd、J=7、2 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.18 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.85 (br s、1 H)	435；3.01 C
59	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-シクロプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体30	0.60－0.78 (m、4 H)、1.96 (s、6 H)、3.01 (s、3 H)、3.89－4.04 (m、2 H)、4.11－4.29 (m、3 H)、4.64 (br s、1 H)、5.36 (q、J=7 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.21 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、8.86 (br s、1 H)	449；1.56 B
60	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体31	1.31 (d、J=6 Hz、6 H)、1.94 (s、6 H)、3.01 (s、3 H)、3.87－4.08 (m、2 H)、4.14－4.30 (m、2 H)、4.65 (br s、1 H)、4.82 (spt、J=6 Hz、1 H)、5.37 (q、J=7 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.19 (br s、1 H)、8.71 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)	451；1.66 B
61	2-((3-シクロプロポキシ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリ	中間体41	0.56－0.72 (m、4 H)、1.40 (d、J=7 Hz、6 H)、3.00 (s、3 H)、3.94 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.02 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.08(m、1 H)、4.18 (q、J=7 Hz、1 H)、4.24 (t、	424；1.50 B

【表８－２】

	ル		J=9 Hz、1 H)、4.31 (dt、J=13、7 Hz、1 H)、4.56 (m、1 H)、5.34 (m、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.96 (br s、1 H)、8.61 (br s、1 H)、8.77 (s、1 H)	
62	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体38	1.26 (d、J=6 Hz、6 H)、2.97 (s、3 H)、3.69 (s、3 H)、3.96 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.04 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.13 - 4.27 (m、2 H)、4.47 (br t、J=8 Hz、1 H)、4.71 (spt、J=6 Hz、1 H)、5.47 (q、J=7 Hz、1 H)、7.45 (s、1 H)、7.87 (br s、1 H)、8.47 (br s、1 H)、8.77 (s、1 H)	398 ; 1.39 B
63	2-((3-イソプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体12	1.31 (d、J=6 Hz、6 H)、2.98 (s、3 H)、3.95 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.03 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.17 (ddd、J=5、4、3 Hz、1 H)、4.22 (t、J=9 Hz、1 H)、4.52 (br t、J=6 Hz、1 H)、4.75 - 5.02 (m、5 H)、5.30 - 5.53 (m、2 H)、7.46 (s、1 H)、8.09 (br s、1 H)、8.57 (br s、1 H)、8.79 (s、1 H)	440 ; 1.43 B
64	2-((3-シクロプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体11	0.60 - 0.76 (m、4 H)、2.98 (s、3 H)、3.89 - 4.08 (m、2 H)、4.16 (m、2 H)、4.22 (t、J=9 Hz、1 H)、4.53 (br t、J=6 Hz、1 H)、4.84 - 4.95 (m、4 H)、5.31 - 5.52 (m、2 H)、7.46 (s、1 H)、8.14 (br s、1 H)、8.72 (br s、1 H)、8.79 (s、1 H)	438 ; 1.33 B
65	2-((3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ア	中間体42	2.64 - 2.81 (m、2 H)、2.97 (s、3 H)、2.99 - 3.14 (m、2 H)、3.70 (s、3 H)、3.95	446 ; 1.46 B

【表８－３】

	ミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル		(dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.04(m、1 H)、4.12 - 4.25 (m、2 H)、4.48 (br t、J=8 Hz、1 H)、4.83 (m、1 H)、5.46 (q、J=7 Hz、1 H)、7.45 (s、1 H)、7.92 (br s、1 H)、8.65 - 8.89 (m、2 H)	
66	2-((3-((R)-sec-ブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体47	0.87 (t、J=7 Hz、3 H)、1.23 (d、J=6 Hz、3 H)、1.46 - 1.73 (m、2 H)、2.97 (s、3 H)、3.68 (s、3 H)、3.95 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.04 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.13 - 4.26 (m、2 H)、4.41 - 4.58 (m、2 H)、5.47 (q、J=7 Hz、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.89 (br s、1 H)、8.41 (br s、1 H)、8.77 (s、1 H)	412 ; 1.17 D
67	2-((3-((S)-sec-ブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体46	0.88 (t、J=7 Hz、3 H)、1.23 (d、J=6 Hz、3 H)、1.48 - 1.72 (m、2 H)、2.97 (s、3 H)、3.68 (s、3 H)、3.95 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.05 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.17 (td、J=5、3 Hz、1 H)、4.22 (dd、J=9、9 Hz、1 H)、4.42 - 4.57 (m、2 H)、5.47 (q、J=7 Hz、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.86 (br s、1 H)、8.40 (br s、1 H)、8.77 (s、1 H)	412 ; 1.17 D
68	2-((2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-8-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体48	1.39 (d、J=2 Hz、6 H)、1.94 (t、J=7 Hz、2 H)、2.84 (t、J=7 Hz、2 H)、2.97 (s、3 H)、3.99 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.08 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.20 - 4.32 (m、2 H)、4.53 (dd、J=10、7 Hz、1 H)、5.64 (q、J=7 Hz、1 H)、	421 ; 0.69 D

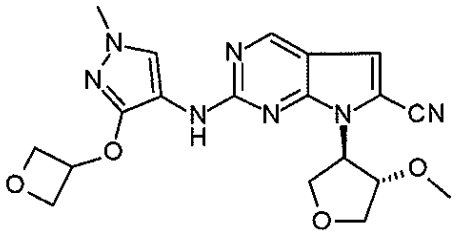
【表８－４】

			7.59 (s、1 H)、8.01 (d、J=5 Hz、1 H)、8.17 (s、1 H)、8.36 (d、J=5 Hz、1 H)、9.00 (s、1 H)	
69	7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(((R)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-b]ピリジン-9-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体51	1.45 (d、J=6 Hz、3 H)、1.99(m、1 H)、2.22 (m、1 H)、2.98 (s、3 H)、4.00 (m、1 H)、4.05 - 4.16 (m、2 H)、4.20 - 4.33 (m、3 H)、4.41 (ddd、J=12、8、4 Hz、1 H)、4.52 (dd、J=10、7 Hz、1 H)、5.64 (q、J=7 Hz、1 H)、7.62 (s、1 H)、7.82 (d、J=6 Hz、1 H)、8.28 (d、J=6 Hz、1 H)、8.38 (s、1 H)、9.02 (s、1 H	423 ; 1.14 B

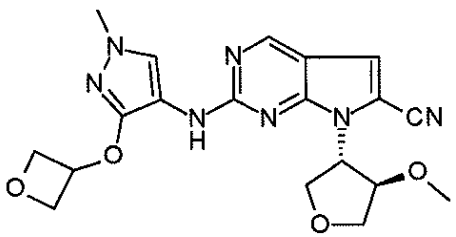
【０５２３】

実施例７０：７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミ混合物）

【化２９５】



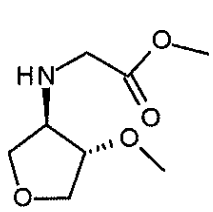
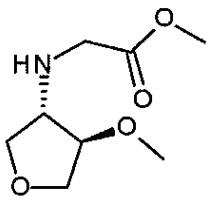
及び



【０５２４】

工程１：（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及び（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル（ラセミ混合物）の製造

【化２９６】

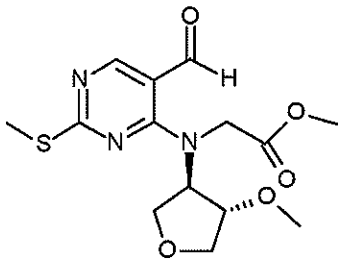
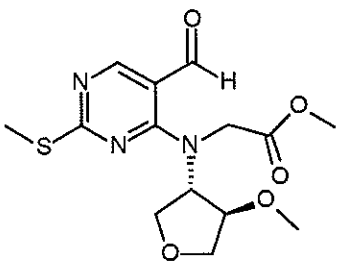

及び


２－ブロモ酢酸メチル　４ｍＬ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１０ｍＬ中の溶液を、４－メトキシテトラヒドロフラン－３－アミン（市販）５ｇ（１ｅｑ．）及びトリエチルアミン６ｍＬ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ中の冷却した溶液に０℃でゆっくりと加えた。５時間室温で撹拌して反応が完了した後、この混合物をろ過した。ろ液を真空下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン１００％、次いでジクロロメタン／メタノール（９５／５））により精製して、（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及び（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステルのラセミ混合物７ｇを得た。

【０５２５】

工程２：Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及びＮ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル（ラセミ混合物）の製造

【化２９７】


及び


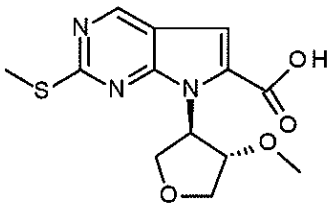
トリエチルアミン１．６ｍＬ（１．７ｅｑ．）を、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド　１．２５ｇ（１ｅｑ．）並びに（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及び（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステルのラセミ混合物１．４ｇ（１．１ｅｑ）のテトラヒドロフラン１５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で６０時間撹拌し、酢酸エチル／ジエチルエーテルの５０／５０混合物１００ｍＬで希釈して水に注いだ。有機層を分離し、水で２回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／酢酸エチルの混合物（１００／０～７０／３０）で溶出してシリカで精製し、Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及びＮ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステルのラセミ混合物を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８３分。

【０５２６】

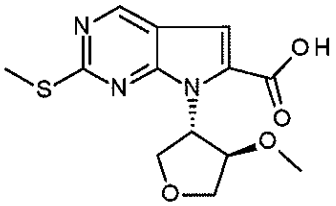
工程３：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸及び７－（（

３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（ラセミ混合物）の製造

【化２９８】



及び

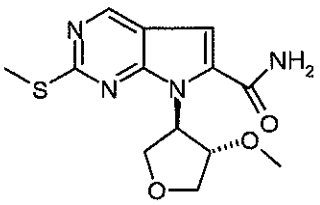


１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ７－エン２．６５ｍＬ（５ｅｑ．）を、Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステル及びＮ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）グリシンメチルエステルのラセミ混合物１．１６ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル１５ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を８０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル１００ｍＬに入れて、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン３２ｍＬに溶解し、そして水８．６ｍＬ中の水酸化リチウム４１５ｍｇ（５ｅｑ．）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。塩酸２Ｎ水溶液を加え（ｐＨ７に達した）、そして酢酸エチル１００ｍＬを加えた。有機層を水５０ｍＬ、そしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸のラセミ混合物１．１３ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１８分。

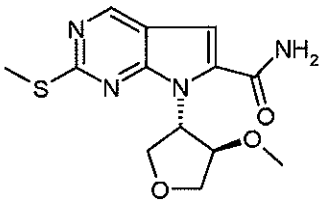
【０５２７】

工程４：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミ混合物）の製造

【化２９９】



及び



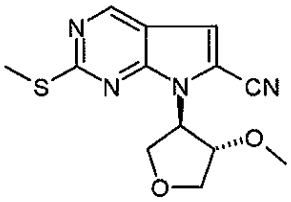
ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（ＣＤＩ）０．７４ｇ（１．２５ｅｑ．）を、ジメチルホルムアミド１１ｍＬ中の７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸のラセミ混合物１．１３ｇ（１ｅｑ．）に加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、そして２８％　水酸化アンモニウム溶液２．４ｍＬ（５ｅｑ．）を加えた。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、酢酸エチル１００ｍＬで希釈し、そして水で洗浄した。有機層を水５０ｍＬそしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で

濃縮して、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミ混合物０．５３ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３０９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８１分。

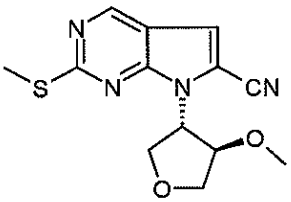
【０５２８】

工程５：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び　７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ混合物）の製造

【化３００】



及び

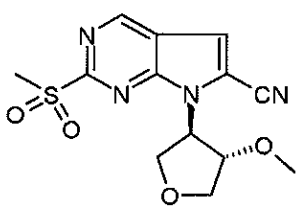


トリフルオロ酢酸無水物０．８７ｍＬ（３．６ｅｑ．）を、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミ混合物０．５３ｇ（１ｅｑ．）、トリエチルアミン１．１ｍＬ（４．５ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン８ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、水に注ぎ、そして酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を水５０ｍＬで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／酢酸エチルの混合物（１００／０～５０／５０）で溶出してシリカで精製し、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物３４４ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．０７分。

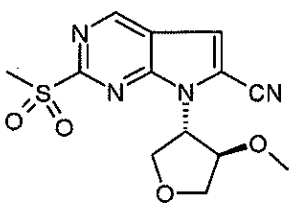
【０５２９】

工程６：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ混合物）の製造

【化３０１】



及び



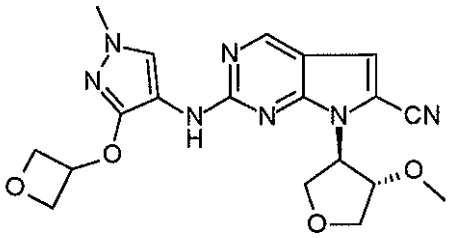
３－クロロ過安息香酸　７９７ｍｇ（純度７７％；２．５ｅｑ．）を、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピ

ロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物３４４ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン６ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン１０ｍＬ及び１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液１０ｍＬでクエンチした。有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液１０ｍＬ、ブライン１０ｍＬで続けて洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物３６３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ ３２３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４９分。

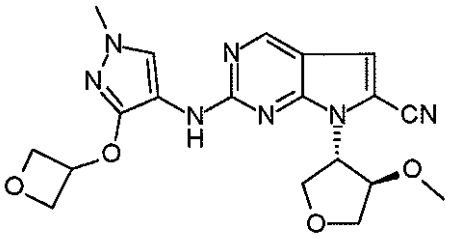
【０５３０】

工程７：７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル （ラセミ混合物）の製造－実施例７０

【化３０２】



及び



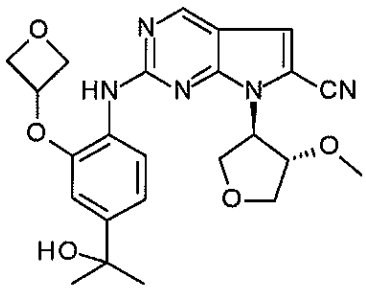
実施例４７に記載される手順に従って、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（６２ｍｇ）並びにＮ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（中間体４）から、７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では７－（（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）-実施例７０を得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：3.22 (s、3 H)、3.66 (s、3 H)、3.78 - 4.00 (m、2 H)、4.03 (dd、J=9、7 Hz、1 H)、4.27 (t、J=9 Hz、1 H)、4.43 (br s、1 H)、4.50 - 4.57 (m、2 H)、4.75 - 4.83 (m、2 H)、4.86 (br s、1 H)、5.30 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.49 (s、1 H)、7.81 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.87 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分。

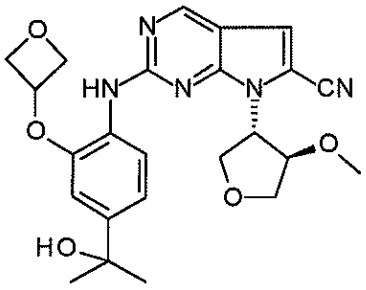
【０５３１】

実施例７１：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミ混合物）

【化３０３】



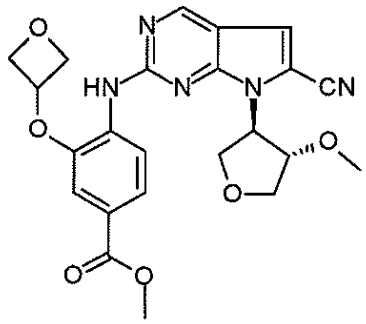
及び



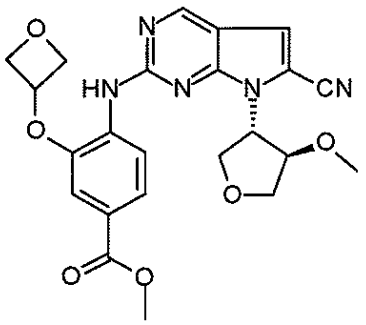
【０５３２】

工程１：４－（（６－シアノ－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル及び４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（ラセミ混合物）の製造

【化３０４】



及び

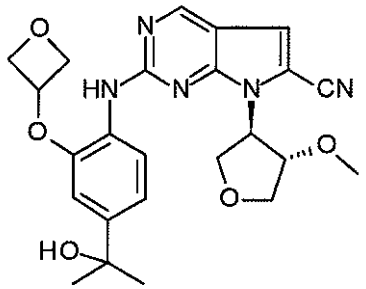


概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（１００ｍｇ）（実施例７０の工程６）並びに４－ホルムアミド－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル（８６ｍｇ）（中間体３５）から、４－（（６－シアノ－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル及び４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルのラセミ混合物（５８ｍｇ）を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ４６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．３９分

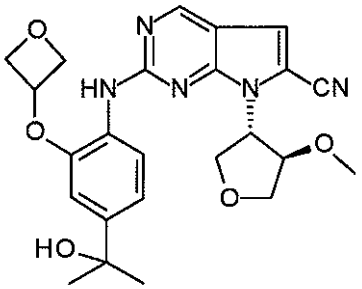
【０５３３】

工程２：２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ混合物）－実施例７１の製造

【化３０５】



及び



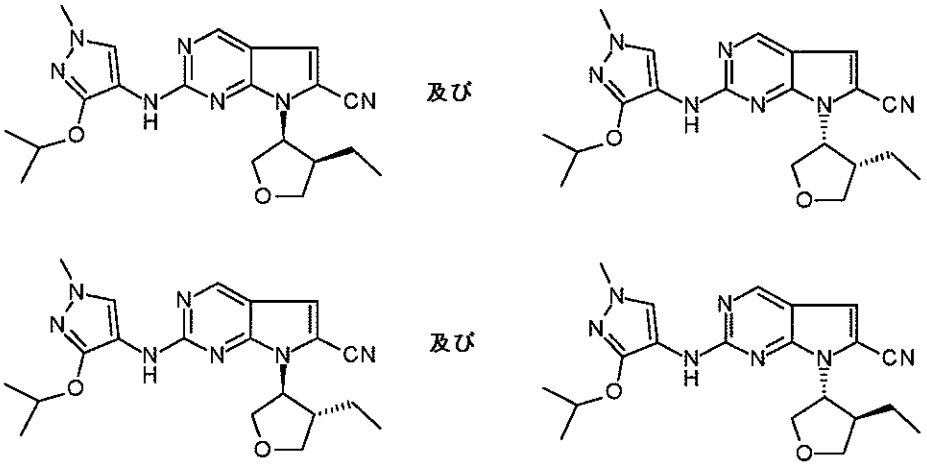
テトラヒドロフラン中３Ｍ臭化メチルマグネシウム４１５μＬ（１０ｅｑ．）を、４－（（６－シアノ－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチル及び４－（（６－シアノ－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）安息香酸メチルのラセミ混合物５８ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン４ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を３０分間０℃で撹拌し、次いで反応混合物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を水５０ｍＬそしてブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン／ＡｃＯＥｔ／７Ｎメタノール性アンモニア溶液の混合物（８０／１８／２）で溶出してシリカで精製し、２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では２－（（４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）－７－（（ｔｒａｎｓ）－４－メトキシテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）－実施例７１　３１ｍｇを得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.42 (s、6 H)、3.23 (s、3 H)、3.82 (dd、J=10、3 Hz、1 H)、3.97 - 4.10 (m、2 H)、4.28 (t、J=9 Hz、1 H)、4.49 (dt、J=6、3 Hz、1 H)、4.59 (dd、J=7、5 Hz、2 H)、4.86 - 4.98 (m、3 H)、5.00 (s、1 H)、5.31 (quin、J=6 Hz、1 H)、6.74 (d、J=2 Hz、1 H)、7.06 (dd、J=8、2 Hz、1 H)、7.55 (s、1 H)、7.95 (d、J=8 Hz、1 H)、8.61 (s、1 H)、8.91 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分。

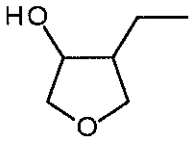
【０５３４】

実施例７２及び実施例７３：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ

－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミｃｉｓ混合物）
７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル-（ラセミｔｒａｎｓ混合物）
【化３０６】



【０５３５】
工程１：４－エチルテトラヒドロフラン－３－オール　（ラセミｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体）の製造
【化３０７】



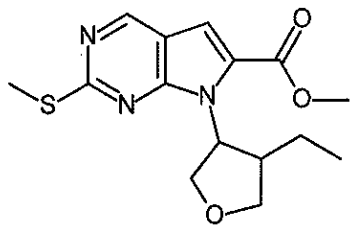
水素化ホウ素ナトリウム５０２ｍｇ（１．１ｅｑ．）を、ラセミ　４－エチルジヒドロフラン－３（２Ｈ）－オン（市販）１．３８ｇ（１ｅｑ．）の無水ＴＨＦ１５ｍＬ及び無水エタノール３０ｍＬの混合物中の溶液に０℃で少しずつ加えた。反応混合物を１時間室温で撹拌し、次いで冷却して０℃に戻し、そして１Ｎ塩化水素水溶液２０ｍＬを加えてクエンチした。この混合物を酢酸エチル１００ｍＬ及びブライン１００ｍＬに撹拌しながら注ぎ、そして有機層を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～６０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、４－エチルテトラヒドロフラン－３－オールの比１／２（１Ｈ　ＮＭＲ）のラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の分離できない混合物８９８ｍｇを無色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400MHz、CDCl3) δ ppm：
Ｃｉｓ異性体：1.01 (t、J=7.5 Hz、3 H)、1.30 (m、1 H)、1.61 (m、1 H)、1.90 (幅広、1 H)、2.10 (m、1 H)、3.54 (dd、J=8及び10.2 Hz、1 H)、3.94 (dd、J=9.8及び4 Hz、1 H)、3.99 (t、J=8.4 Hz、1 H)、4.12 (m、1 H)、4.31 (t、J=4.2 Hz、1 H).
Ｔｒａｎｓ異性体：0.98 (t、J=7.5 Hz、3 H)、1.34 (m、1 H)、1.48 (m、1 H)、1.90 (幅広、1 H)、2.03 (m、1 H)、3.47 (dd、J=8.4及び5 Hz、1 H)、3.72

(dd、J=10及び2.3 Hz、1 H)、3.87 (m、2 H)、4.15 (m、1 H)。

【０５３６】

工程２：７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体）の製造

【化３０８】

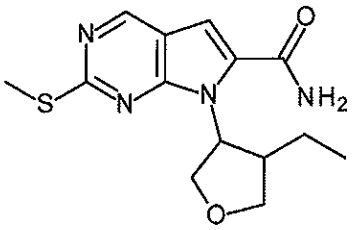


トリフェニルホスフィン３．０５ｇ（３ｅｑ．）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１．１４ｍＬ（１．５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル８６５ｍｇ（１ｅｑ．）並びに４－エチルテトラヒドロフラン－３－オールのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の混合物６７５ｍｇ（１．５ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン４０ｍＬ中の溶液にアルゴン下で加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、次いで酢酸エチル１００ｍＬ及び水５０ｍＬに注いだ。水層を酢酸エチル２０ｍＬで抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～３０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓの分離できない混合物１．２３ｇを比３６／６４（ＬＣ／ＭＳ）で得た。ＭＳ（方法Ｆ）：Ｃｉｓ異性体：ｍ／ｚ３２２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９６分；Ｔｒａｎｓ異性体：ｍ／ｚ３２２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９０分。

【０５３７】

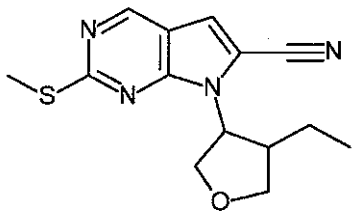
工程３：７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体）の製造

【化３０９】



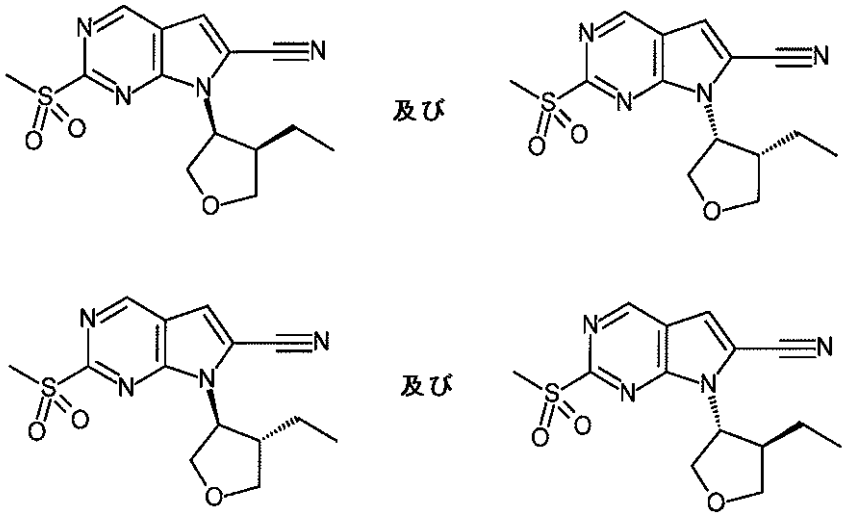
７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の混合物１．２３ｇ（１ｅｑ．）の７Ｎメタノール性アンモニア溶液７０ｍＬ（１３０ｅｑ．）中の溶液を、密閉容器において撹拌しながら１００℃で４日間加熱した。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮し、そしてシクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、メチル　７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の分離できない混合物５６３ｍｇを比３３／６７（ＬＣ／ＭＳ）で得た。ＭＳ（方法Ｆ）：Ｃｉｓ異性体：ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分；Ｔｒａｎｓ異性体：ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝

１．３６分。
【０５３８】
工程４：７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体）の製造
【化３１０】



トリエチルアミン１．１６ｍｌ（４．５ｅｑ．）及びトリフルオロ酢酸無水物９２０μＬ（３．６ｅｑ．）を、メチル　７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の混合物５６３ｍｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン１７ｍＬ中の冷却した（０℃）溶液にアルゴン下で連続して滴下した。反応混合物を１時間室温で撹拌し、次いで酢酸エチル２０ｍＬ及び１０％炭酸ナトリウム水溶液２０ｍＬに注いで１５分間激しく撹拌した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～２０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、メチル　７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の分離できない混合物５９７ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｇ）：Ｃｉｓ異性体：ｍ／ｚ２８９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１８分；Ｔｒａｎｓ異性体：ｍ／ｚ２８９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１０分。
【０５３９】
工程５：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミｃｉｓ）並びに７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化３１１】



ｍ－クロロ過安息香酸（純度７０％）１．０５ｇ（２．０５ｅｑ．）を、メチル　７－（４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｃｉｓ及びラセミｔｒａｎｓ異性体の混合物５９７ｍｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン２０ｍＬ中の冷却した（０℃）溶液に少しずつ加えた。反応混合物を１５分間０℃で撹拌し、次いで１時間室温で撹拌し、次いでジクロロメタン３０ｍＬで希釈した。有機層を２Ｎ亜硫酸水素ナトリウム水溶液１０ｍＬ、そして１０％炭酸ナトリウム水溶液２０ｍｌで２回連続して洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、そして真空下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、第１の混合物９７ｍｇ及び第２の混合物２８１ｍｇを連続して得た。

【０５４０】

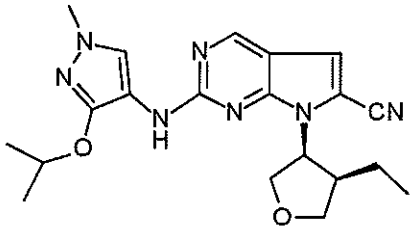
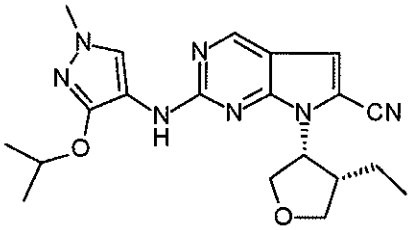
第１の混合物をＮＭＲにより７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｃｉｓ混合物と特徴づけした。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３７分

第２の混合物をＮＭＲにより７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｔｒａｎｓ混合物と特徴づけした。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３４分。

【０５４１】

工程６：７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－ラセミｃｉｓ　実施例７２の製造

【化３１２】

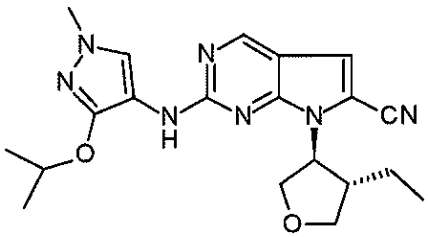
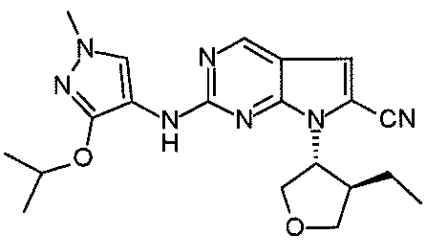

及び


実施例４７に記載される手順に従って、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｃｉｓ混合物（１５０ｍｇ）並びにＮ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（９０ｍｇ）（中間体３８）から、７－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では７－（（ｃｉｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１４５ｍｇを黄色固体－実施例７２として得た。
^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.65 - 0.78 (m、3 H)、0.85 (m、1 H)、0.97 (m、1 H)、1.26 (dd、J=6、4 Hz、6 H)、2.47 (m隠れている、1 H)、3.67 (s、3 H)、3.82 (m、1 H)、4.01 (br t、J=8 Hz、1 H)、4.32 (dd、J=10、8 Hz、1 H)、4.53 (m、1 H)、4.71 (spt、J=6 Hz、1 H)、5.25 (m、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.99 (br s、1 H)、8.48 (br s、1 H)、8.80 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分。

【０５４２】

工程７：７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－ラセミｔｒａｎｓ　実施例７３の製造

【化３１３】


及び


実施例４７に記載される手順に従って、７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－

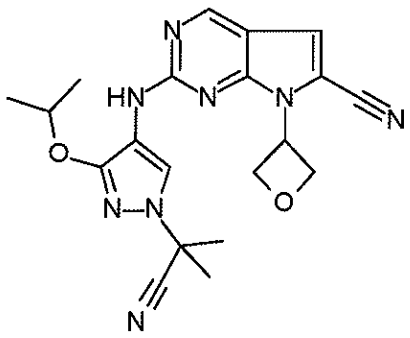
３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミｔｒａｎｓ混合物（９７ｍｇ）並びにＮ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（５８ｍｇ）（中間体３８）から、７－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物７９ｍｇ（本明細書では７－（（ｔｒａｎｓ）－４－エチルテトラヒドロフラン－３－イル）－２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d6) δ ppm：0.79 (t、J=7 Hz、3 H)、1.27 (dd、J=6、1 Hz、6 H)、1.44 - 1.58 (m、2 H)、2.77 (sxt、J=7 Hz、1 H)、3.54 (t、J=8 Hz、1 H)、3.67 (s、3 H)、4.07 - 4.28 (m、3 H)、4.71 (quin、J=6 Hz、1 H)、4.88 (m、1 H)、7.46 (s、1 H)、8.01 (br s、1 H)、8.56 (br s、1 H)、8.80 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３０分。

【０５４３】

実施例７４：２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

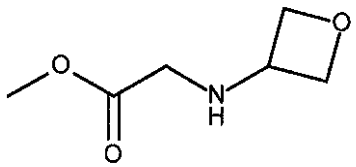
【化３１４】



【０５４４】

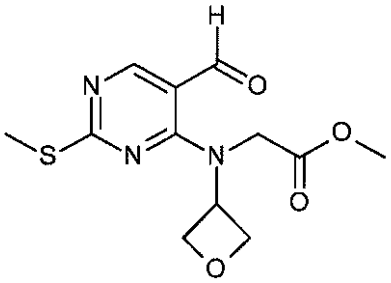
工程１：オキセタン－３－イルグリシンメチルエステルの製造

【化３１５】

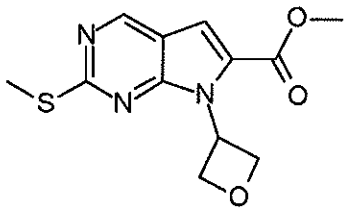


２－ブロモ酢酸メチル６．２８ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ中の溶液を、３－オキセタンアミン３ｇ（１ｅｑ．）及びトリエチルアミン２８ｍＬ（５ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１２０ｍＬ及びジクロロメタン６０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を室温で１７日間撹拌した。反応混合物をろ過してジクロロメタンで洗浄し、減圧下で濃縮し、次いでジクロロメタン１００ｍＬ及びブライン１０ｍＬに入れた。水層を分離し、そしてジクロロメタン１０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、そして減圧下で濃縮してオキセタン－３－イルグリシンメチルエステル５．３

ｇを得、これをさらに精製することなく次の工程において使用した。
【０５４５】
工程２：Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）グリシンメチルエステルの製造
【化３１６】

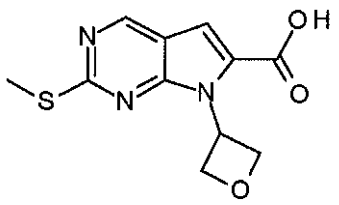


トリエチルアミン６．７ｍＬ（１．７ｅｑ．）を、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド　５．３４ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１００ｍＬ及びジクロロメタン２０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。オキセタン－３－イルグリシンメチルエステル５．３４ｇ（１ｅｑ）を滴下した。この混合物を室温で１週間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル１００ｍＬ及びNH_4Cl飽和水溶液５０ｍＬで希釈した。有機層を分離し、そして水層を酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５～３０％アセトンのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル１．４８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６４分。
【０５４６】
工程３：２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルの製造
【化３１７】



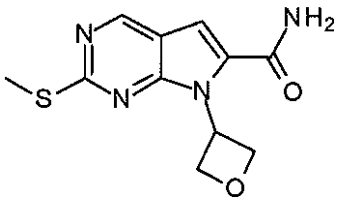
１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ７－エン５００μＬ（５ｅｑ．）を、Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル　１９１ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル８ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を２．５時間還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチル１０ｍＬで希釈し、そして１Ｎ　ＨＣｌ水溶液３．５ｍＬでクエンチし、続いて$NaHCO_3$飽和水溶液３ｍＬ、そして１０％クエン酸水溶液５ｍＬ。有機層を分離し、そして水層を酢酸エチル１０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層をブライン１０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮して２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　１８０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．０６分。
【０５４７】

工程４：２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸の製造
【化３１８】



水１０ｍＬ中の水酸化リチウム０．６１ｇ（５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　１．４１ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン４０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を３．５時間室温で撹拌し、０℃に冷却し、そして３０％水酸化アンモニウム水溶液０．８５ｍＬを加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。２Ｎ　ＨＣｌ水溶液１８ｍＬ及び酢酸エチル２０ｍＬを加えた。沈殿物をろ過し、水、酢酸エチル及びペンタンで洗浄し、次いで真空下で乾燥して２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　０．９８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７１分。

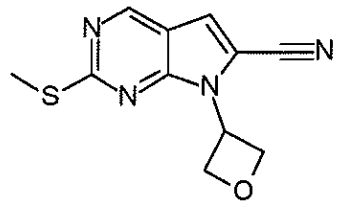
【０５４８】
工程５：２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドの製造
【化３１９】



ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（ＣＤＩ）１．０６ｇ（１．５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　１．１５ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１１ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を４５分間室温で撹拌し、０℃まで冷却し、そして３０％水酸化アンモニウム溶液０．８５ｍＬを加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、酢酸エチル１１ｍＬ及び水５５ｍＬで希釈した。２０分間撹拌した後、得られた沈殿物をろ過し、酢酸エチルで２回洗浄し、そしてペンタンで１回洗浄し、次いで真空下で乾燥して２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　０．８８ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分。

【０５４９】
工程６：２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３２０】

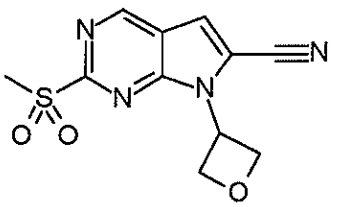


トリエチルアミン２．１ｍＬ（４．５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　０．８８ｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２０ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物１．６８ｍＬ（３．６ｅｑ．）を加えた。この混合物を２．５時間０℃から室温まで撹拌し、そしてジクロロメタン２０ｍＬ及び$NaHCO_3$飽和水溶液２０ｍＬで撹拌しながらクエンチした。有機層を分離した。水層をジクロロメタン２０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機抽出物をブライン２０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中１０～５０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製した。目的の濃縮されたフラクションを、ジイソプロピルエーテルを用いてトリチュレートし、ろ過し、ジイソプロピルエーテル及びペンタンで洗浄し、そして真空下で乾燥して２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．７６ｇをえた。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２４７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８８分。

【０５５０】

工程７：２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３２１】



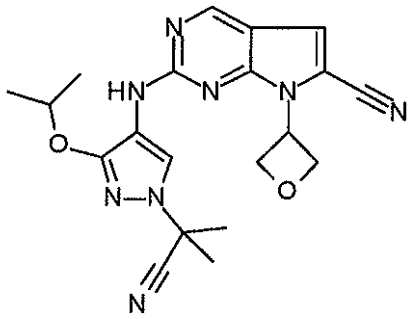
３－クロロ過安息香酸１．７２ｇ（純度７７％；２．５ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．７５ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン４０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を５分間０℃で撹拌し、そして室温で５時間撹拌した。３－クロロ過安息香酸０．３４ｇ（０．５ｅｑ．）を加え、そしてこの混合物を３時間撹拌し、３－クロロ過安息香酸０．３４ｇ（０．５ｅｑ．）を加え、そしてこの混合物を４５分間撹拌した。次いでジクロロメタン２０ｍＬ及びチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液２０ｍＬでクエンチした。有機層を分離し、そして水１０ｍＬ、ブライン１０ｍＬ、そしてジクロロメタン１０ｍＬを加えた。沈殿物をろ過し、ジクロロメタンで２回洗浄し、そして真空下で乾燥して２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．２９ｇを得た。母液をジクロロメタン２０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層を炭酸水素塩飽和水溶液２０ｍＬで２回洗浄し、ブライン２０ｍＬで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．５７ｇを得た。合わせた固体から２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－

６－カルボニトリル　０．８６ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２７９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２１分。

【０５５１】

工程８：２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例７４の製造

【化３２２】



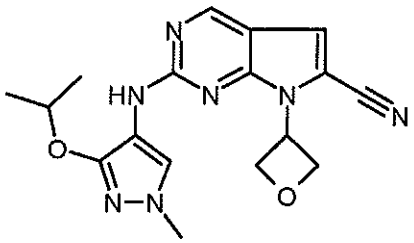
概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（６０ｍｇ）及びＮ－［１－（１－シアノ－１－メチル－エチル）－３－イソプロポキシ－ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　（５１ｍｇ）（中間体３１）から、２－（（１－（２－シアノプロパン－２－イル）－３－イソプロポキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（１２０ｍｇ）－実施例７４を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-ｄ6）δ ｐｐｍ：1.34（ｄ、Ｊ=6 Ｈｚ、6 Ｈ）、1.91（ｓ、6 Ｈ）、4.83（ｓｐｔ、Ｊ=6 Ｈｚ、1 Ｈ）、5.01（ｔ、Ｊ=8 Ｈｚ、2 Ｈ）、5.44（ｂｒ ｔ、Ｊ=7 Ｈｚ、2 Ｈ）、5.64（ｍ、1 Ｈ）、7.48（ｓ、1 Ｈ）、8.43（ｂｒ ｓ、1 Ｈ）、8.83（ｂｒ ｓ、1 Ｈ）、8.88（ｓ、1 Ｈ）。ＭＳ（方法Ｃ）ｍ／ｚ４０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝３．４３分。

【０５５２】

実施例７５：２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３２３】



実施例４７に記載される手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（実施例７４、工程７）（１７４ｍｇ）及びＮ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１１５ｍｇ）（中間体３８）から、２－（（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（オキセタン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１４９ｍｇ）－実施例７５を得た。

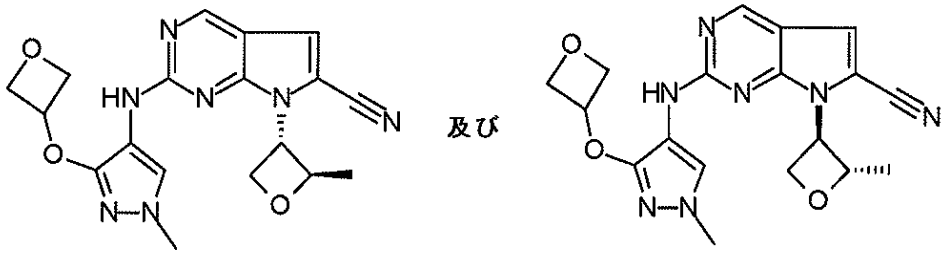
^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-ｄ6）δ ｐｐｍ：1.28（ｄ、Ｊ=6 Ｈｚ、6 Ｈ）、3.66（ｓ、3 Ｈ）、4.72（ｓｐｔ、Ｊ=6 Ｈｚ、1 Ｈ）、5.00（ｔ、Ｊ=7 Ｈｚ、2 Ｈ）、5.36（ｔ、Ｊ=7 Ｈｚ、2

H)、5.76 (quin、J=8 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.17 (br s、1 H)、8.62 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３９分。

【０５５３】

実施例７６及び実施例７７：７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

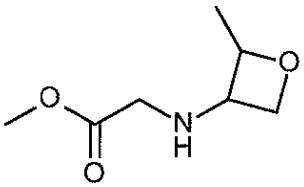
【化３２４】



【０５５４】

工程１：（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル（ラセミ）の製造

【化３２５】

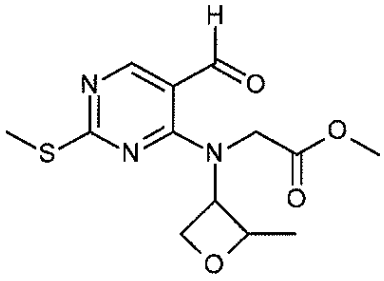


２－ブロモ酢酸メチル１．０６ｍＬ（１ｅｑ．）を、２－メチルオキセタン－３－アミン　１ｇ（１ｅｑ．）及びトリエチルアミン２．４３ｍＬ（１．５ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ及びジクロロメタン１０ｍＬ中の溶液に０℃でゆっくりと加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水でクエンチした。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮してラセミ（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル　１．９２ｇを得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０５５５】

工程２：Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル（ラセミ）の製造

【化３２６】

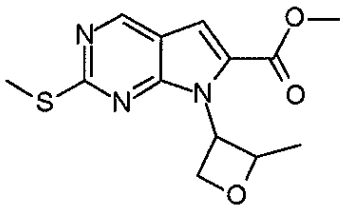


トリエチルアミン２．６ｍＬ（１．７ｅｑ．）を、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルバルデヒド　２ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン８０ｍＬ及びジクロロメタン１８ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。ラセミ　（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル　１．８６ｇ（１．１　ｅｑ）を滴下した。この混合物を室温で６日間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、そして水層を酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル　１．５ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３１２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２４分。

【０５５６】

工程３：７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミ）の製造

【化３２７】

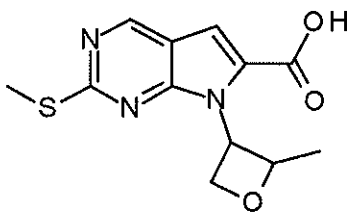


１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ７－エン　３．７５ｍＬ（５ｅｑ．）を、ラセミ　Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（２－メチルオキセタン－３－イル）グリシンメチルエステル　１．５ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル２０ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を３０分間還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　０．９３ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２９４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６９分。

【０５５７】

工程４：７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　（ラセミ）の製造

【化３２８】



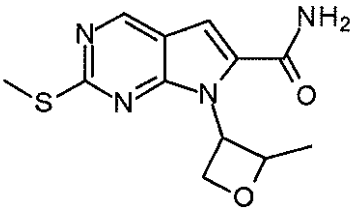
水８ｍＬ中の水酸化リチウム０．３８ｇ（５ｅｑ．）を、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　０．９３ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン３０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を１時間室温で撹拌し、次いで２Ｎ　ＨＣｌ水溶液を加えて酸性化した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減

圧下で濃縮してラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　０．８１ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ２８０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３１分。

【０５５８】

工程５：７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミ）の製造

【化３２９】

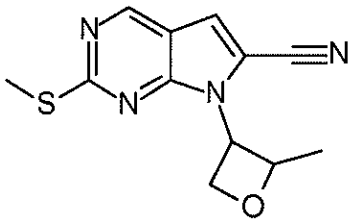


ジ（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メタノン（ＣＤＩ）０．７４ｇ（１．５ｅｑ．）を、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　１．１５ｇ（１ｅｑ．）のジメチルホルムアミド１０ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を３０分間室温で撹拌し、０℃に冷却し、そして３０％水酸化アンモニウム水溶液１．８８ｍＬを加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、水２０ｍＬに注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテル中でトリチュレートし、固体をろ過し、そして真空下で乾燥してラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　０．８３ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０５５９】

工程６：７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ）の製造

【化３３０】



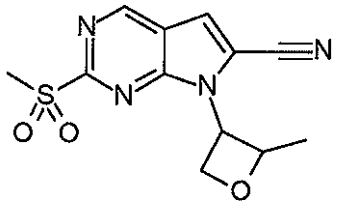
トリエチルアミン１．８９ｍＬ（４．５ｅｑ．）を、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　０．８３ｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン２５ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物１．４９ｍＬ（３．６ｅｑ．）を加えた。この混合物を１５分間撹拌して温度を室温まで昇温させ、次いで酢酸エチルで希釈し、そして炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でクエンチした。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製した。濃縮した目的のフラクションをジイソプロピルエーテルを用いてトリチュレートし、ろ過し、ジイソプロピルエーテル及びペンタンで洗浄し、次いで真空下で乾燥して、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．６２ｇを得た。ＭＳ（方法Ｂ）

ｍ／ｚ２６１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５０分。

【０５６０】

工程７：７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ）の製造

【化３３１】

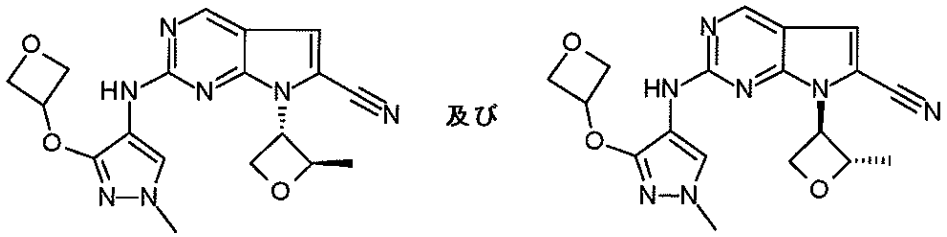


３－クロロ過安息香酸１．６４ｇ（純度７７％；３ｅｑ．）を、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．６２ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン２０ｍＬ中の溶液に０℃で少しずつ加えた。この混合物を１時間撹拌して温度を室温まで昇温させて、次いで１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液５０ｍＬでクエンチした。有機層を分離し、そして１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液５０ｍＬで洗浄し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液５０ｍで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮し、ラセミ　７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　０．６ｇを得た。粗製物質をさらに精製することなく次の工程に取り入れた。

【０５６１】

工程８：７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３３２】



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（３００ｍｇ）及びＮ－（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（２１２ｍｇ）（中間体４）から、７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では７－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（２７５ｍｇ）を

得た。

【０５６２】

異性体混合物２６７ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１１７ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／トリエチルアミン０．１％１９分間、次いでヘプタン４０／エチルアルコール６０／トリエチルアミン０．１％；流量：４００ｍＬ／分）。

【０５６３】

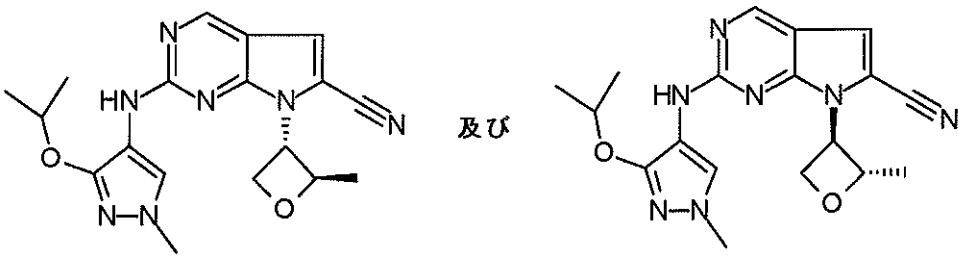
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.45 (d、J=6 Hz、3 H)、3.64 (s、3 H)、4.57 (br t、J=6 Hz、2 H)、4.75 - 4.86 (m、3 H)、5.12 - 5.27 (m、2 H)、5.32 (quin、J=6 Hz、1 H)、5.56 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.01 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.95 (br s、1 H)．ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３８２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４３分－実施例７６（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.45 (d、J=6 Hz、3 H)、3.64 (s、3 H)、4.57 (t、J=6 Hz、2 H)、4.75 - 4.85 (m、3 H)、5.12 - 5.26 (m、2 H)、5.32 (quin、J=6 Hz、1 H)、5.56 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.02 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.96 (br s、1 H)．MS(方法B)m/z382[M+1]+；t=1.40分－実施例77(絶対配置未知)。

【０５６４】

実施例７８及び実施例７９：７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３３３】



実施例４７に記載される手順に従って、７－（２－メチルオキセタン－３－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（３００ｍｇ）（実施例７６、工程７）（３００ｍｇ）及びＮ－（３－イソプロポキシ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１９７ｍｇ）（中間体３８）から、７－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では７－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］－２－［（１－メチル－３－プロパン－２－イルオキシピラゾール－４－イル）アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（２６０ｍｇ）を得た。

【０５６５】

異性体混合物２５０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１５ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１１２ｍｇ（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、２０

μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０；流量：４００ｍＬ／分）を得た。

【０５６６】

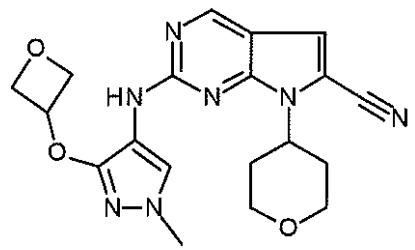
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.27 (d、J=6 Hz、6 H)、1.45 (d、J=6 Hz、3 H)、3.66 (s、3 H)、4.72 (spt、J=6 Hz、1 H)、4.80 (t、J=7 Hz、1 H)、5.11 - 5.32 (m、2 H)、5.56 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.00 (br s、1 H)、8.61 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)．ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３６８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５８分－実施例７８（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.27 (d、J=6 Hz、6 H)、1.45 (d、J=6 Hz、3 H)、3.66 (s、3 H)、4.72 (spt、J=6 Hz、1 H)、4.80 (t、J=7 Hz、1 H)、5.12 - 5.32 (m、2 H)、5.56 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.00 (br s、1 H)、8.61 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)．ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３６８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６６分－実施例７９　（絶対配置未知）

【０５６７】

実施例８０：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

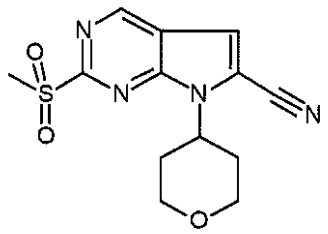
【化３３４】



【０５６８】

工程１：２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３３５】

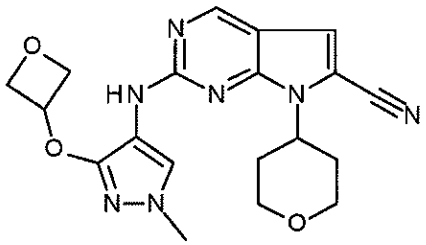


２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１９８ｍｇを、工程１及び２、実施例５２に記載される手順に従って、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（中間体４３）（４００ｍｇ）、及びテトラヒドロフラン－３－オールの代わりにテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オールから始めて製造した。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６分。

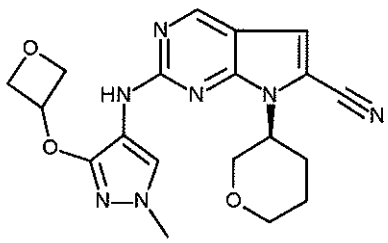
【０５６９】

工程２：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロ

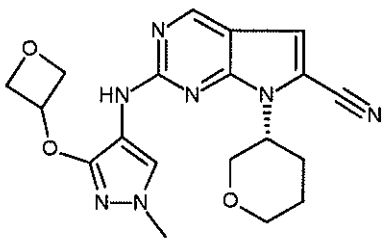
ロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造
【化３３６】



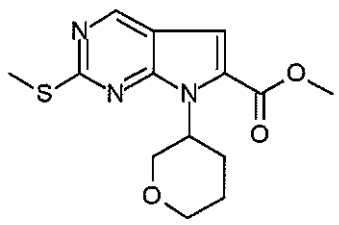
実施例１の工程５における一般的手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１９４ｍｇ）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体４）から、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－］ピリミジン－６－カルボニトリル（８３ｍｇ）を得た。
^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.83 (dd、J=12、3 Hz、2 H)、2.59 (m、2 H)、3.49 (t、J=11 Hz、2 H)、3.66 (s、3 H)、4.04 (dd、J=12、4 Hz、2 H)、4.56 (dd、J=8、5 Hz、2 H)、4.69 (m、1 H)、4.81 (t、J=7 Hz、2 H)、5.31 (m、1 H)、7.45 (s、1 H)、7.82 (br s、1 H)、8.81 (s、1 H)、8.90 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．５８分。
【０５７０】
実施例８１及び実施例８２：（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化３３７】



及び



【０５７１】
工程１：２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミ混合物）の製造
【化３３８】

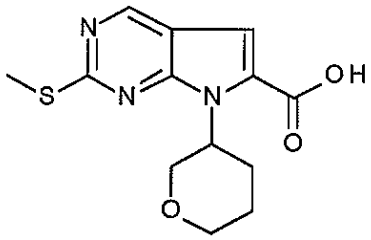


トリフェニルホスフィン３．１７ｇ（３ｅｑ．）、ラセミ　テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール２，４７ｇ（３ｅｑ．）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）２．４５ｇ（３ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　９００ｍｇ（１ｅｑ．）（中間体１）の無水テトラヒドロフラン５０ｍＬ中の溶液にアルゴン下で加えた。この混合物を５０℃で３時間、そして室温で１５時間撹拌し、次いでさらにトリフェニルホスフィン３ｅｑ．、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール　３ｅｑ．、及びＤＩＡＤ　３ｅｑ．を加え、そしてこの混合物を５０℃でさらに１時間３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、ラセミ　２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　９００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３０８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８６分。

【０５７２】

工程２：２－メチルスルファニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　（ラセミ混合物）の製造

【化３３９】

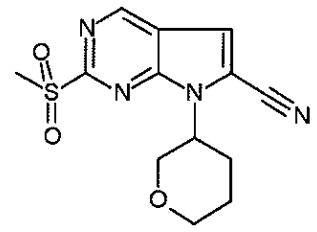


４Ｎ水酸化ナトリウム水溶液２．９３ｍＬ（４ｅｑ．）を、ラセミ　２－（メチルチオ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　９００ｍｇ（１ｅｑ．）のメタノール１０ｍＬ及びテトラヒドロフラン５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で１時間３０分撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジエチルエーテル２０ｍＬ及び水２０ｍＬに溶解して抽出した。ＨＣｌ　２Ｎを用いて水層をｐＨ＝１に酸性化し、次いで酢酸エチル３００ｍＬで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で濃縮してラセミ　２－メチルスルファニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　７５６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ２９４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５３分。

【０５７３】

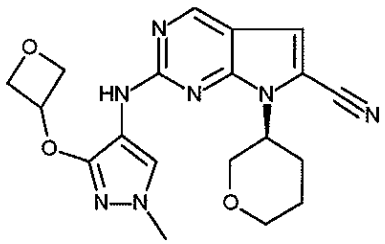
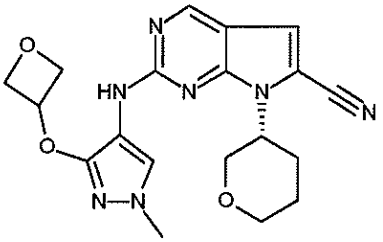
工程３：２－メチルスルホニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミ混合物）の製造

【化３４０】



ラセミ　２－メチルスルホニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　６０３ｍｇを、実施例１の工程２、３及び４に記載される手順に従って、ラセミ　２－メチルスルファニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸　７５６ｍｇから始めて製

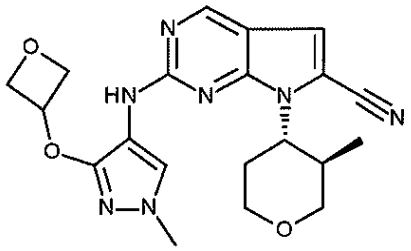
造した。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２７分。
【０５７４】
工程４：（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造
【化３４１】


及び


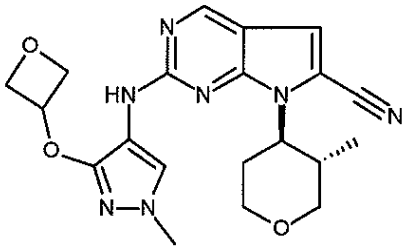
概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、ラセミ　２－メチルスルホニル－７－テトラヒドロピラン－３－イル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（３４０ｍｇ）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体４）から、（Ｒ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（２１６ｍｇ）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。
【０５７５】
異性体混合物２１６ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体９５ｍｇ及び２番目に溶出する異性体９４ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン４０／エチルアルコール６０～ヘプタン２０／エチルアルコール８０／トリエチルアミン０．１％；流量：４００ｍＬ／分）。
【０５７６】
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.77 (m、2 H)、2.03 (d、J=12 Hz、1 H)、2.59 (m、1 H)、3.31 (m、1 H)、3.67 (s、3 H)、3.90 (m、2 H)、4.03 (t、J=11 Hz、1 H)、4.47 (m、1 H)、4.54 (t、J=6 Hz、2 H)、4.80 (t、J=8 Hz、2 H)、5.31 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.75 (s、1 H)、8.79 (s、1 H)、8.80 (br s、1 H))。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４７分－実施例８１（絶対配置未知）
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.69 - 1.85 (m、2 H)、2.03 (d、J=12 Hz、1 H)、2.59 (m、1 H)、3.32 (m、1 H)、3.67 (s、3 H)、3.90 (m、2 H)、4.03 (t、J=11 Hz、1 H)、4.47 (m、1 H)、4.54 (t、J=6 Hz、2 H)、4.80 (t、J=7 Hz、2 H)、5.32 (m、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.75 (s、1 H)、8.79 (m、2 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４７分－実施例８２（絶対配置未知）。
【０５７７】
実施例８３及び実施例８４：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ

）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３４２】



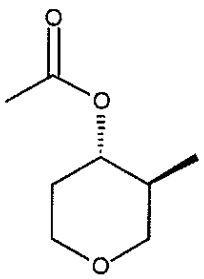
及び



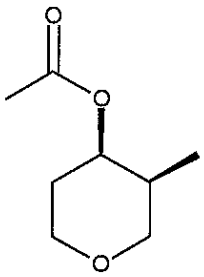
【０５７８】

工程１：酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｔｒａｎｓ）及び酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｃｉｓ）の製造

【化３４３】



及び



トリエチルアミン５．４４ｇ（１．２５ｅｑ．）、無水酢酸５．４９ｇ（１．２５ｅｑ．）及びＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（ＤＭＡＰ）５２６ｍｇ（０．１ｅｑ．）を、ラセミ形態のｔｒａｎｓ及びｃｉｓ　３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オールの市販混合物（４つの立体異性体）５ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン７５ｍＬ中の溶液に加えた。この混合物を室温で２時間撹拌し、次いで４０℃で３００ｍｂａｒの減圧下にて半分まで注意深く濃縮した。得られた溶液をペンタン１００ｍＬで希釈し、そしてペンタン中０～１００％ジエチルエーテルで溶出してシリカで精製し、酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｔｒａｎｓ）３．４５ｇ及び酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｃｉｓ）２．１５ｇを続けて得た。

酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｔｒａｎｓ）：

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：0.85 (d、J=6.7 Hz、3 H)；1.61 (m、1 H)；1.83 (m、1 H)；1.96 (m、1 H)；2.07 (s、3 H)；3.10 (dd、J=10.6 Hz及びJ=11.9 Hz、1 H)；3.46 (m、1 H)；3.87 (dd、J=4.7 Hz及びJ=11.8 Hz、1 H)；3.95 (m、1 H)；4.58 (td、J=4.6 Hz及びJ=10.1 Hz、1 H)。

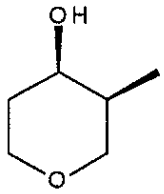
酢酸3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(ラセミcis):

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：0.86 (d、J=6.9 Hz、3 H)；1.80 (m、2 H)；2.00 (m、1 H)；2.08 (s、3 H)；3.47 (dd、J=8.9 Hz及びJ=12 Hz、1 H)；3.60 (dd、J=4.2 Hz及びJ=11.2 Hz、1 H)；3.68 (m、2 H)；5.04 (q、J=4.5 Hz、1 H)。

【０５７９】

工程２：３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｃｉｓ）の製造

【化３４４】

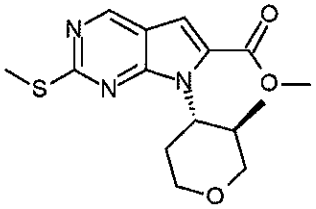


酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｃｉｓ）２．１５ｇ（１ｅｑ．）を、予め冷却した（－５℃）ナトリウムメトキシドの１Ｎメタノール溶液１４．５ｍＬ（１．０７ｅｑ．）に加えた。この混合物を０℃で１時間３０分撹拌し、次いでジエチルエーテル中２Ｎ塩化水素溶液７．３ｍＬ（１．０７ｅｑ．）でクエンチした。さらにジエチルエーテル３０ｍＬを加えた後、この懸濁液をｄｅｃａｌｉｔｅのパッドでろ過し、そしてフィルターケークをジエチルエーテル１５ｍＬで２回リンスした。ろ液を４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下にて濃縮し、そして残留物をペンタン中０～１００％ジエチルエーテルで溶出してシリカで精製し、（４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下にて濃縮した後）３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｃｉｓ）１．１７ｇを得た。^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：0.91 (d、J=7 Hz、3 H)；1.56 (br s、1 H)；1.70 (m、1 H)；1.80 (m、1 H)；1.90 (m、1 H)；3.56 (m、3 H)；3.80 (ddd、J=11.8 Hz、J=9.6 Hz及びJ=3.3 Hz、1 H)；3.93 (m、1 H).

【０５８０】

工程３：２－メチルスルファニル－７－［（ｔｒａｎｓ）－３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化３４５】

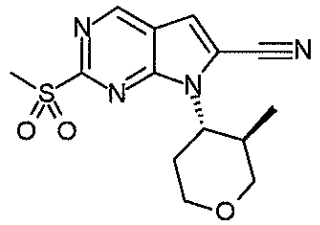


トリフェニルホスフィン１．７５ｇ（２ｅｑ．）、３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｃｉｓ）５６８ｍｇ（１．５ｅｑ．）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１．３２ｇ（２ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）７５０ｍｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン４０ｍＬ中の溶液にアルゴン下で加えた。この混合物を室温で５時間撹拌し、次いでさらにトリフェニルホスフィン１ｅｑ．、３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｃｉｓ）１ｅｑ．及びＤＩＡＤ　１ｅｑ．を加え、そしてこの混合物を５０℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～５０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［（ｔｒａｎｓ）－３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｔｒａｎｓ）８７０ｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９１分。

【０５８１】

工程４：２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化３４６】

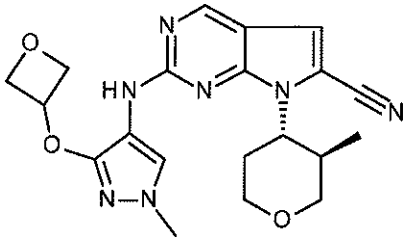


実施例８１の工程２及び３に従って、２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｔｒａｎｓ）１．０３ｇから、２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）７００ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３４分。

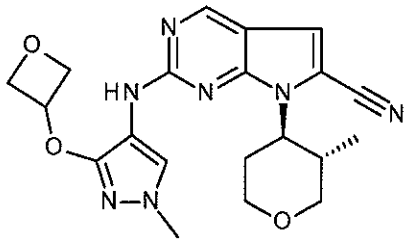
【０５８２】

工程５：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３４７】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）（３５０ｍｇ）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（２２６ｍｇ）（中間体４）から、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物３０３ｍｇ（３０５ｍｇ）（本明細書では２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｔｒａｎｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０５８３】

異性体混合物３０３ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１４２ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１３８ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、２０μｍ、３５０ｘ７６．５ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０；流

量：４００ｍＬ／分）。

【０５８４】

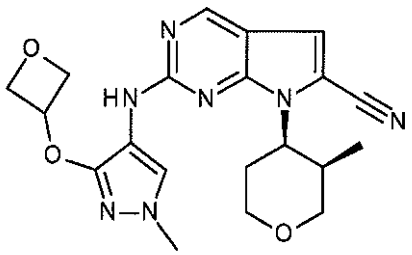
ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.55（d、J=7 Hz、3 H)、1.84（dd、J=13、4 Hz、1 H)、2.47（m隠れている、1 H)、2.73（m、1 H)、3.13（t、J=12 Hz、1 H)、3.51（t、J=11 Hz、1 H)、3.66（s、3 H)、3.96（dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.04（dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.25（br s、1 H)、4.56（t、J=6 Hz、2 H)、4.81（t、J=7 Hz、2 H)、5.31（quin、J=6 Hz、1 H)、7.47（s、1 H)、7.80（br s、1 H)、8.82（s、1 H)、8.87（br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４３分-実施例８３（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.55（d、J=7 Hz、3 H)、1.84（d、J=12 Hz、1 H)、2.43（m隠れている、1 H)、2.70（br s、1 H)、3.13（t、J=11 Hz、1 H)、3.51（t、J=11 Hz、1 H)、3.66（s、3 H)、3.96（dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.04（dd、J=12、4 Hz、1 H)、4.25（br s、1 H)、4.56（t、J=6 Hz、2 H)、4.81（t、J=7 Hz、2 H)、5.31（quin、J=6 Hz、1 H)、7.47（s、1 H)、7.80（br s、1 H)、8.82（s、1 H)、8.86（br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４３分－実施例８４（絶対配置未知）

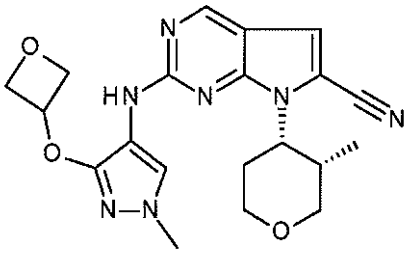
【０５８５】

実施例８５及び実施例８６：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３４８】



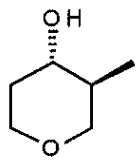
及び



【０５８６】

工程１：３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｔｒａｎｓ）の製造

【化３４９】



酢酸３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（ラセミｔｒａｎｓ）３．４５ｇ（１ｅｑ．）を、予め冷却した（－５℃）メタノール中１Ｎナトリウムメトキシド２３．５ｍＬ（１．０７ｅｑ．）に加えた。この混合物を０℃で１時間３０分撹拌し、次いでジエチルエーテル中２Ｎ塩化水素溶液１１．８ｍＬ（１．０７ｅｑ．）でクエンチした。さらにジエチルエーテル５０ｍＬを加えた後、この懸濁液をｄｅｃａｌｉｔｅのパッドでろ過し、そしてフィルターケークをジエチルエーテル２０ｍＬで２回リンスした。ろ液を

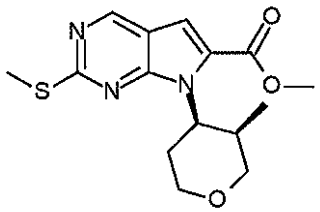
４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下で濃縮し、そして残留物をペンタン中０～１００％ジエチルエーテルで溶出してシリカで精製し、（４０℃で１２０ｍｂａｒの減圧下で濃縮した後）３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｔｒａｎｓ）１．７８ｇを得た。

^{1}H NMR (400MHz、$CDCl_3$) δ ppm：0.92 (d、J=6.6 Hz、3 H)；1.58 (m、2 H)；1.84 (br s、1 H)；1.88 (m、1 H)；2.98 (t、J=11.1 Hz、1 H)；3.31 (td、J=10 Hz及びJ=4.7 Hz、1 H)；3.40 (td、J=11.5 Hz及びJ=2.3 Hz、1 H)；3.82 (dd、J=4.4 Hz及びJ=11.6 Hz、1 H)；3.96 (m、1 H)。

【０５８７】

工程２：２－メチルスルファニル－７－［（ｃｉｓ）－３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｃｉｓ）の製造

【化３５０】

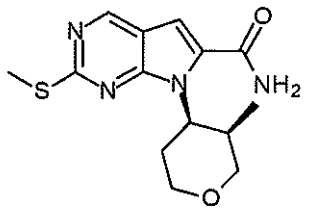


トリフェニルホスフィン１．７５ｇ（２ｅｑ．）、３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール（ラセミｔｒａｎｓ）５６８ｍｇ（１．５ｅｑ．）及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）１．３２ｇ（２ｅｑ．）を、２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（中間体１）７５０ｍｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン４０ｍＬ中の溶液にアルゴン下で加えた。この混合物を室温で５時間撹拌し、次いでさらにトリフェニルホスフィン１ｅｑ．、ラセミ（ｔｒａｎｓ）－３－メチルテトラヒドロピラン－４－オール１ｅｑ．及びＤＩＡＤ　１ｅｑ．を加え、そしてこの混合物を５０℃で２時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～７０％酢酸エチルで溶出してシリカで精製し、２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル（ラセミｃｉｓ）　６１０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．８８分。

【０５８８】

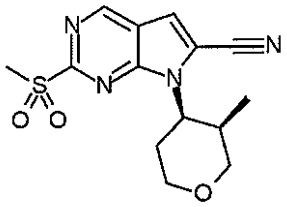
工程３：２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミｃｉｓ）の製造

【化３５１】

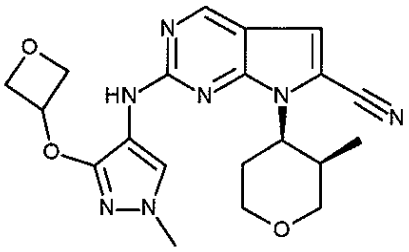


メタノール中７Ｎアンモニア溶液５０ｍＬ中の２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　６１０ｍｇ（１ｅｑ．）（ラセミｃｉｓ）を、密閉チューブにおいて３日間８０℃で撹拌した。次いでこの混合物を減圧下で濃縮して、２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミｃｉｓ）　５０３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ３０７［Ｍ＋１

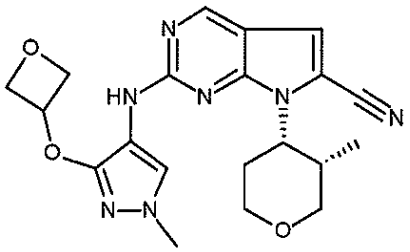
］＋；ｔ＝１．０７分。
【０５８９】
工程４：２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（ラセミｃｉｓ）の製造
【化３５２】



２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｃｉｓ）４７３ｍｇを、実施例１の工程３及び４に記載される手順に従って、２－メチルスルファニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（ラセミｃｉｓ）５０３ｍｇから始めて製造した。ＭＳ（方法Ｆ）ｍ／ｚ３２１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２９分。
【０５９０】
工程５：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造
【化３５３】



及び



概して実施例１の工程５に記載される手順に従って、ラセミ　２－メチルスルホニル－７－［（ｃｉｓ）－３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２５０ｍｇ）及びＮ－［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］ホルムアミド（中間体４）から、２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（１６８ｍｇ）（本明細書では（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（ｃｉｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。
【０５９１】
異性体混合物１６２ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体４２ｍｇ及

び２番目に溶出する異性体４６ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＦ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン３５／エチルアルコール６５；流量：４５ｍＬ／分）。

【０５９２】

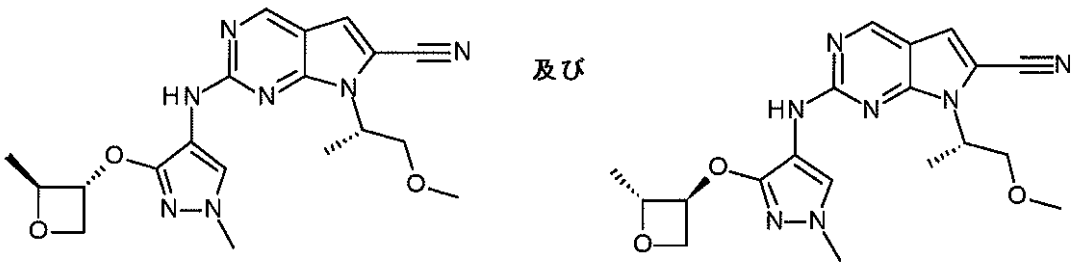
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.92（d、J=7 Hz、3 H）、1.82（d、J=11 Hz、1 H）、2.18（s、1 H）、3.15（m、1 H）、3.52（t、J=11 Hz、1 H）、3.63（m、1 H）、3.67（s、3 H）、3.74（m、1 H）、4.06（dd、J=11、4 Hz、1 H）、4.55（t、J=6 Hz、2 H）、4.80（t、J=7 Hz、2 H）、4.97（dt、J=13、4 Hz、1 H）、5.30（quin、J=6 Hz、1 H）、7.46（s、1 H）、7.76（s、1 H）、8.80（br s、1 H）、8.80（s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分－実施例８５（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：0.92（d、J=7 Hz、3 H）、1.82（d、J=11 Hz、1 H）、2.19（m、1 H）、3.17（m、1 H）、3.51（t、J=11 Hz、1 H）、3.63（m、1 H）、3.67（s、3 H）、3.74（m、1 H）、4.06（dd、J=11、5 Hz、1 H）、4.55（t、J=6 Hz、2 H）、4.80（t、J=7 Hz、2 H）、4.97（dt、J=13、4 Hz、1 H）、5.30（quin、J=6 Hz、1 H）、7.46（s、1 H）、7.76（s、1 H）、8.80（br s、1 H）、8.80（s、1 H）。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１０［Ｍ＋１］；ｔ＝１．４４分－実施例８６（絶対配置未知）。

【０５９３】

実施例８７及び８８：７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

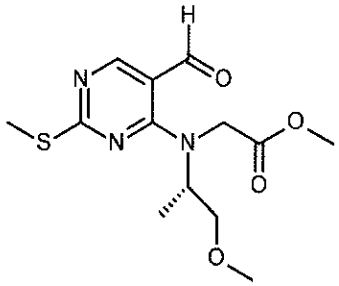
【化３５４】



【０５９４】

工程１：（Ｓ）－Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）グリシンメチルエステルの製造

【化３５５】



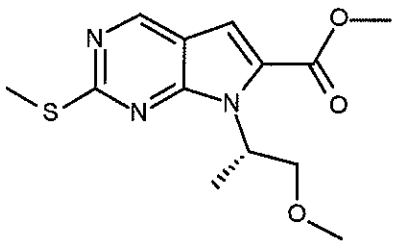
トリエチルアミン３．８ｍＬ（１．７ｅｑ．）を、４－クロロ－２－（メチルチオ）ピ

リミジン－５－カルバルデヒド　３ｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン１００ｍＬ及びジクロロメタン２０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。（Ｓ）－（１－メトキシプロパン－２－イル）グリシンメチルエステル　３．２ｇ（１．２５　ｅｑ）を滴下した。この混合物を室温で３日間撹拌し、酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を分離し、そして水層を酢酸エチル５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中５０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｓ）－Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）グリシンメチルエステル　４．９ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ３１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．９５分。

【０５９５】

工程２：（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチルの製造

【化３５６】

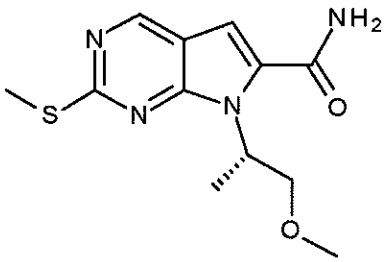


１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ７－エン　５５．６８ｍＬ（５ｅｑ．）を、（Ｓ）－Ｎ－（５－ホルミル－２－（メチルチオ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）グリシンメチルエステル　２８ｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル３５０ｍＬ中の溶液に滴下した。反応混合物を１時間還流させた。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でクエンチした。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をヘプタン中２０％酢酸エチルで溶出してシリカゲルで精製し、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　１５ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．１１分。

【０５９６】

工程３：（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミドの製造

【化３５７】



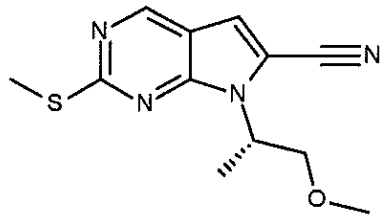
（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸メチル　１５ｇ（１ｅｑ．）のメタノール中７Ｎ　NH_3　４００ｍＬ中の溶液（密閉チューブにおいて）を、３日間室温で撹拌し、次いで減圧下で濃縮して（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　１２．５ｇ

を得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２８１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７７分。

【０５９７】

工程４：（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３５８】

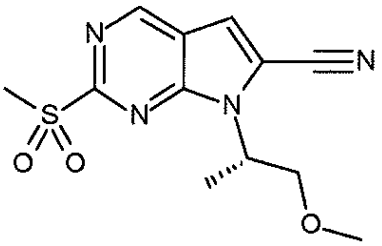


トリエチルアミン２８．２ｍＬ（４．５ｅｑ．）を、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド　１２．５ｇ（１ｅｑ．）の無水テトラヒドロフラン３００ｍＬ中の溶液に０℃でアルゴン下にて加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物２２．３３ｍＬ（３．６ｅｑ．）を加えた。この混合物を４５分間撹拌して温度を室温まで昇温させて、酢酸エチルで希釈し、そして炭酸水素ナトリウム飽和水溶液でクエンチした。有機層を分離した。水層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１６ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２６３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．３３分。

【０５９８】

工程５：（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３５９】



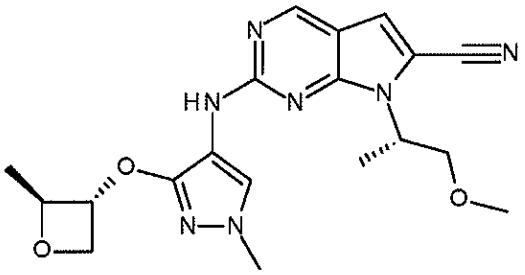
３－クロロ過安息香酸２３．６８ｇ（純度７７％；３ｅｑ．）を、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１６ｇ（１ｅｑ．）のジクロロメタン３００ｍＬ中の溶液に０℃で少しずつ加えた。この混合物を３時間撹拌して温度を室温まで昇温させ、次いで１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液１５０ｍＬでクエンチした。有機層を分離し、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液１５０ｍＬ、炭酸水素塩飽和水溶液１５０ｍＬで２回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質をジイソプロピルエーテルを用いてトリチュレートし、そして固体をろ過して（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１０ｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ２９５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６８分。

【０５９９】

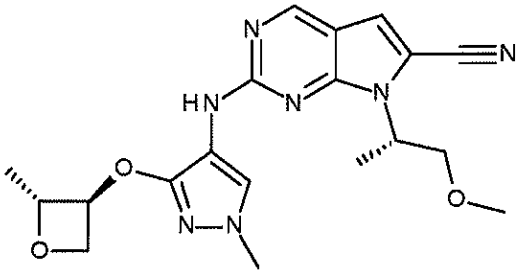
工程６：７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ、３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（１Ｓ

）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３６０】



及び



実施例１の工程５における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（１２０ｍｇ）並びにＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－メチル－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（９１ｍｇ）（中間体１９）から、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（１１９ｍｇ）（本明細書では７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［１－メチル－３－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６００】

異性体混合物１１０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体５０ｍｇ及び２番目に溶出する異性体６０ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：メタノール１５／エチルアルコール８５～メタノール４０／エチルアルコール６０；流量：２００ｍＬ／分）。

【０６０１】

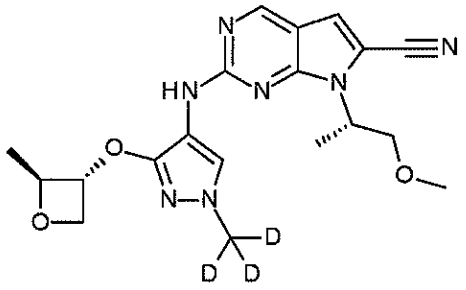
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm： 1.41 (d、J=6 Hz、3 H)、1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.64 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.68 (s、3 H)、3.98 (t、J=10 Hz、1 H)、4.38 (dd、J=7、6 Hz、1 H)、4.65 (t、J=7 Hz、1 H)、4.77 (quin、J=6 Hz、1 H)、4.84 - 4.98 (m、2 H)、7.42 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.74 (br s、1 H)、8.79 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｃ）ｍ／ｚ３９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．８２分－実施例８７（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.40 (d、J=6 Hz、3 H)、1.54 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.67 (s、3 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.37 (dd、J=7、6 Hz、1 H)、4.64 (t、J=7 Hz、1 H)、4.77 (quin、J=6 Hz、1 H)、、4.88 (q、J=5 Hz、1 H),4.89 (m、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.71 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４７分　実施例８８（絶対配置未知）。

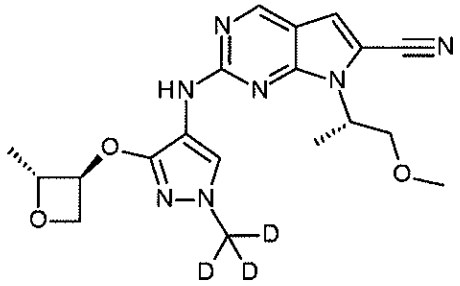
【０６０２】

実施例８９及び９０：７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６１】



及び



実施例１の工程５における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）（実施例８７の工程５）並びにＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（１６０ｍｇ）（中間体２１）から、７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（２１９ｍｇ）（本明細書では７－［（１Ｓ）－２－メトキシ－１－メチル－エチル］－２－［［３－［（ｔｒａｎｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル］オキシ－１－（メチル－ｄ３）ピラゾール－４－イル］アミノ］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６０３】

異性体混合物２１２ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体９８ｍｇ及び２番目に溶出する異性体９５ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：メタノール１５／エチルアルコール８５～メタノール４０／エチルアルコール６０；流量：２００ｍＬ／分）。

【０６０４】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm： 1.40 (d、J=6 Hz、3 H)、1.54 (d、J=7 Hz、3 H)、3.18 (s、3 H)、3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.38 (dd、J=7、6 Hz、1 H)、4.64 (t、J=7 Hz、1 H)、4.76 (quin、J=6 Hz、1 H)、4.83 - 4.96 (m、2 H)、7.41 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.73 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)。ＭＳ（方法Ｃ）ｍ／ｚ４０１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．８１分－実施例８９（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm：1.41 (d、J=6 Hz、3 H)、1.54 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.37 (dd、J=7、6 Hz、1 H)、4.64 (t、J=7 Hz、1 H)、4.77 (quin、J=6 Hz、1 H)、 4.88 (q、J=7 Hz、1 H)、4.89 (

m、１Ｈ)、7.42（s、１Ｈ)、7.72（s、１Ｈ)、8.77（br s、１Ｈ)、8.78（s、１Ｈ)。ＭＳ（方法Ｃ）ｍ／ｚ４０１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．８１分－実施例９０（絶対配置未知）。

【０６０５】

概して実施例８８に記載される手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを適切なホルムアミド類と反応させて、表ＩＩＩにおける実施例９１～９３を得た。

【０６０６】

【表９】

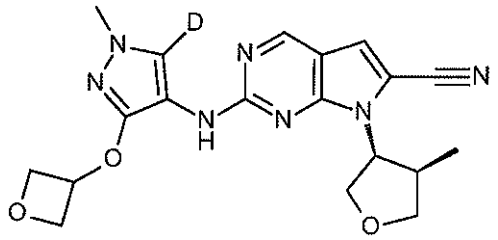
表ＩＩＩ

化合物／実施例	名称	ホルムアミド	NMR	LC/MS MH+；t, 方法
91	7-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-2-[[3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体26	1.54（d、J=7 Hz、3 H)、3.18（s、3 H)、3.64（dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97（t、J=10 Hz、1 H)、4.55（ddd、J=7、5、2 Hz、2 H)、4.80（td、J=7、2 Hz、2 H)、4.91（m、1 H)、5.31（quin、J=6 Hz、1 H)、7.42（s、1 H)、7.72（s、1 H)、8.70（br s、1 H)、8.78（s、1 H)	387；2.62 C
92	2-[[3-(シクロプロポキシ)-1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体15	0.62－0.70（m、4 H)、1.54（d、J=7 Hz、3 H)、3.18（s、3 H)、3.25（s、3 H)、3.63（dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.98（t、J=10 Hz、1 H)、4.09（tt、J=6、3 Hz、1 H)、4.88（m、1 H)、5.24（s、2 H)、7.41（s、1 H)、7.96（s、1 H)、8.70（br s、1 H)、8.79（s、1 H)	398；1.55 B
93	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-(メチルスルホニルメチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体13	1.56（d、J=7 Hz、3 H)、2.98（s、3 H)、3.18（s、3 H)、3.63（dd、J=11、5 Hz、1 H)、4.02（t、J=10 Hz、1 H)、4.60（ddd、J=7、5、1 Hz、2 H)、4.84（t、J=7 Hz、2 H)、4.94（m、1 H)、5.40（quin、J=6 Hz、1 H)、5.55（s、2 H)、7.44（s、1 H)、8.02（s、1 H)、8.84（s、1 H)、9.01（br s、1 H)	462；1.33 B

【０６０７】

実施例９４：２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６２】



マイクロ波バイアルにおいて２－［［１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）ピラゾール－４－イル］アミノ］－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　９９ｍｇ（１ｅｑ．）（実施例８）を無水１．４－ジオキサン　４ｍＬに溶解し、５～１０ｍｏｌ％のルテニウム錯体Ｂ＊（ルテニウム触媒Ｂ　－　（Ｒｕ（O_2ＣＡｄ）$_2$（ｐ－シメン）の合成及び反応条件は、ＣｈｅｍＣａｔＣｈｅｍ　２０１９、１１、１－６に基づく）を加えた。均一な橙色溶液を得た。９９．９％重水２ｍＬを室温で加え、そして反応混合物を４時間μＷ照射下で１００℃にて加熱した。粗製反応混合物を蒸発乾固させ、ジクロロメタン１ｍＬに溶解し、そしてヘプタン／酢酸エチル５０／５０～１０／９０で溶出してシリカで精製した。得られた粘性物質を５０／５０　ヘプタン／酢酸エチルに溶解し、その後メタノール１％　NH_3に溶解することにより２－（（１－メチル－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル－５－ｄ）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　９０ｍｇを得た。

【０６０８】

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm： 1.05 (d、J=7 Hz、3 H)、2.93 (m、1 H)、3.47 (t、J=9 Hz、1 H)、3.65 (s、3 H)、4.09 - 4.26 (m、2 H)、4.29 (m、1 H)、4.53 - 4.62 (m、2 H)、4.76 (t、J=6 Hz、1 H)、4.81 (t、J=7 Hz、2 H)、5.31 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.46 (s、1 H)、8.82 (s、1 H)、8.90 (br s、1 H)。ＭＳ（方法Ｃ）ｍ／ｚ３９７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝２．７分。

【０６０９】

概して実施例９４に記載される手順に従って、重水を適切なカルボニトリルと反応させて、表ＩＶにおける実施例９５～９８を得た。

【０６１０】

【表１０－１】

表ＩＶ

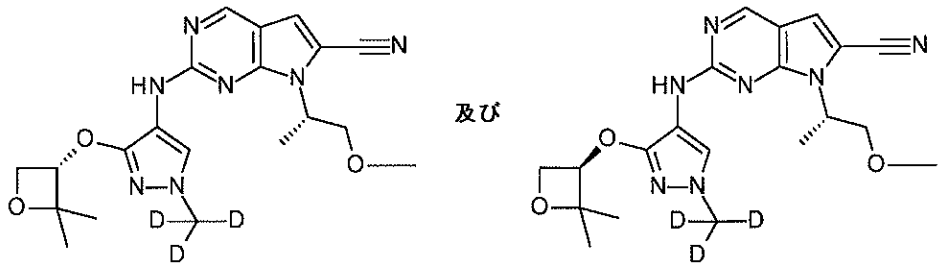
化合物/実施例	名称	カルボニトリル	^{1}H NMR (400MHz、CDCl3) δ ppm	LC/MS MH+；t、方法
95	(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	実施例92	0.68－0.75 (m、4 H)、1.63 (d、J=7 Hz、3 H)、3.24 (s、3 H)、3.29 (s、3 H)、3.66 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.03 (t、J=10 Hz、1 H)、4.16 (m、1 H)、4.97 (m、1 H)、5.21 (s、2 H)、7.01 (s、1H)、7.41 (br s、1 H)、8.61 (s、1 H)	399；2.30 A
96	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	実施例84	0.61 (d、J=7 Hz、3 H)、1.81 (m、1 H)、2.7－2.9 (br s 、2 H)、3.13 (t、J=11 Hz、1 H)、3.51 (t、J=11 Hz、1 H)、3.67 (s、3 H)、4.01 (m、1 H)、4.13 (m、2 H)、4.71 (m、2 H)、4.90 (t、J=7 Hz、2 H)、5.39 (m、1 H)、7.03 (s、1 H)、7.4 (br s、1 H)、8.65 (s、1 H	399；2.16 A
97	2-((1-メチル-3-((2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	実施例7	1.17 (d、J=7 Hz、3 H)；1.55 (d、J=6 Hz、3 H)；3.12 (m、1 H)；3.57 (t、J=9 Hz、1 H)；3.76 (s、3 H)；4.26－4.39 (m、3 H)；4.62 (m、1 H)；4.67 (br s,1H)；4.77－4.84 (m、2 H)；4.98－5.03 (m、1 H)；7.12 (s、1 H)；7.40 (s、1 H)；8.71 (s、1 H)	411；2.22 A
98	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	実施例19	1.17 (d、J=7 Hz、3 H)、3.15 (m、1 H)、3.57 (t、J=9 Hz、1 H)、4.26 (m、1H)、4.37 (m、1H)、4.68 (br s、1H)、4.80 (m、3 H)、4.97 (m、2H)、5.49 (m、1 H)、7.11 (s、1 H)、7.29 (br s、1 H)、8.74 (s、1 H)	400；2.07 A

【表１０－２】

【０６１１】

実施例９９及び実施例１００：２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６３】



ｔｅｒｔ－ブチルイミノ－トリ（ピロリジノ）ホスホラン（ＢＴＰＰ）２１２ｍｇ（１ｅｑ．）を、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２００ｍｇ（１ｅｑ．）（２００ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　１６３ｍｇ（１．０５ｅｑ．）（中間体５２）のアセトニトリル１８ｍＬ中の溶液に加え、そしてこの混合物を室温で１時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をメタノール１０ｍＬ及び７Ｎメタノール性アンモニア溶液５０ｍＬ中に入れて、１５分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中２０～５０％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカで精製し、２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物２２５ｍｇ（本明細書では２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６１２】

異性体混合物２１８ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１０９ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１１０ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２５０ｘ４．６ｍｍ；液相：ヘプタン２０／ＥｔＯＨ８０／ＴＥＡ　０．１次いでヘプタン５０／ＥｔＯＨ　５０／ＴＥＡ　０．１；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６１３】

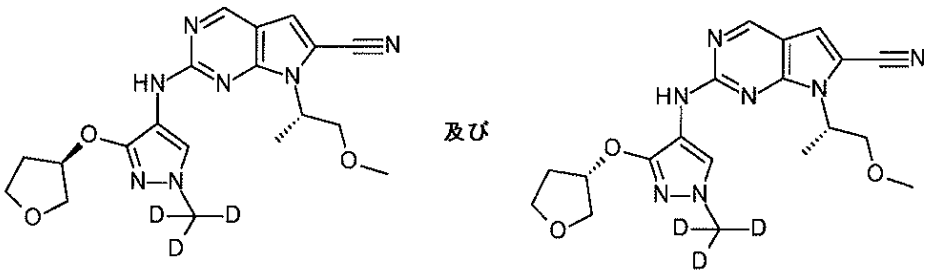
ピーク１（第１の異性体）：^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm： 1.31（s、3 H）1.43（s、3 H）1.55（d、J=7 Hz、3 H）3.19（s、3 H）3.65（dd、J=11、5 Hz、1 H）3.96（t、J=11 Hz、1 H）4.29（dd、J=7、6 Hz、1 H）4.55（t、J=7 Hz、1 H）4.82 - 5.01（m、2 H）7.42（s、1 H）7.73（s、1 H）8.67（br s、1 H）8.79（s、1 H）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５２分－実施例９９（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm：1.31（s、3 H）1.43（s、3 H）1.55（d、J=7 Hz、3 H）3.19（s、3 H）3.65（dd、J=11、5 Hz、1 H）3.96（t、J=11 Hz、1 H）4.29（dd、J=7、6 Hz、1 H）4.55（t、J=7 Hz、1 H）4.82 - 5.01（m、2 H）7.42（s、1 H）7.73（s、1 H）8.67（br s、1 H）8.79（s、1 H）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５２分－実施例１００　（絶対配置未知）

【０６１４】

実施例１０１及び実施例１０２：７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６４】



実施例９９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１９５ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１４２ｍｇ）（中間体５４）から、７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（２１０ｍｇ）（本明細書では７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６１５】

異性体混合物２１０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体９４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１００ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、３００ｘ１００ｍｍ；液相：メタノール２０／エチルアルコール８０／０．１ＴＥＡ～メタノール５０／エチルアルコール５０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６１６】

ピーク１(第１の異性体)：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm 1.55（d、J=7 Hz、3 H）1.98 - 2.18（m、2 H）3.20（s、3 H）3.60 - 3.74（m、2 H）3.76 - 3.86（m、3 H）3.97（t、J=10 Hz、1 H）4.92（m、1 H）5.11（m、1 H）7.41（s、1 H）7.73（br s、1 H）8.50 - 8.63（m、1 H）8.78（s、1 H）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４０１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分－実施例１０１（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR（400MHz、DMSO-d6）δ ppm 1.55（d、J=7 Hz、3 H）1.98 - 2.18（m、2 H）3.20（s、3 H）3.60 - 3.74（m、2 H）3.76 - 3.86（m、3 H）3.97（t、J=10 Hz、1 H）4.92（m、1 H）5.11（m、1 H）7.41（s、1 H）7.73（br s、1 H）8.50 - 8.63（m、1 H）8.78（s、1 H）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４０１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分－実施例１０２（絶対配置未知）。

【０６１７】

概して実施例９９に記載される手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを適切なホルムアミド類と反応させて、表Ｖにおける実施例１０３～１０８を得た。

【０６１８】

【表１１－１】

表Ｖ

化合物/実施例	名称	ホルムアミド	NMR	LC/MS MH+；t、方法
103	(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体53	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.57 - 0.72 (m、4 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、3.20 (s、3 H)、3.27 (s、3 H)、3.56 - 3.70 (m、3 H)、4.00 (t、J=10 Hz、1 H)、 4.07 (m、1 H)、4.12 (br t、J=5 Hz、2 H)、4.88 (m、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.78 (s、1 H)、8.58 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)	412；1.53 B
104	cis-2-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体55	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.15 (s、3 H) 1.27 (d、J=6 Hz、6 H) 1.46 (td、J=13、3 Hz、2 H) 1.56 (d、J=7 Hz、3 H) 1.65 (br d、J=13Hz、2 H) 1.72 - 1.81 (m、2 H) 2.02 (qd、J=12、3 Hz、2 H) 3.19 (s、3 H) 3.64 (br dd、J=10、5 Hz、1 H) 3.87 (ddt、J=12、8、4、4 Hz、1 H) 4.03 (t、J=10 Hz、1 H) 4.14 (s、1 H) 4.74 (spt、J=6 Hz、1 H) 4.75 - 4.92 (m、1 H) 7.39 (s、1 H) 7.77 (br s、1 H) 8.34 - 8.55 (m、1 H) 8.78 (s、1 H)	468；1.69 B
105	trans-2-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体56	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.17 (s、3 H) 1.26 (d、J=6 Hz、6 H) 1.47 - 1.65 (m、4 H) 1.55 (d、J=7 Hz、3 H) 1.81 (br q、J=11 Hz、2 H) 1.92 - 2,02 (m、2 H) 3.19 (s、3 H) 3.62 (br dd、J=10、5 Hz、1 H) 3.92 - 4.03 (m、2 H) 4.36 (s、1 H) 4.73 (spt、J=6 Hz、1 H) 4.75 - 4.90 (m、1 H) 7.39 (s、1 H) 7.82 (m、1 H) 8.37 - 8,55 (m、1 H) 8.78 (s、1 H)	468；1.63 B

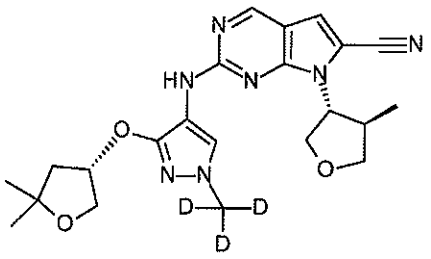
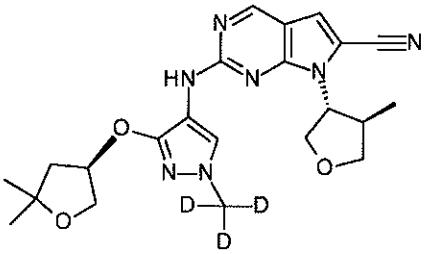
【表１１－２】

106	cis-2-((3-シクロプロポキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体57	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.5 - 0.70 (m、4 H) 1.16 (s、3 H) 1.40 - 1.53 (m、2 H) 1.56 (d、J=7 Hz、3 H) 1.66 (br d、J=13 Hz、2 H) 1.79 (br d、J=11 Hz、2 H) 2.03 (m、2 H) 3.19 (s、3 H) 3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H) 3.90 (m、1 H) 3.97 - 4.10 (m、2 H) 4.15 (s、1 H) 4.80 (m、1 H) 7.39 (s、1 H) 7.79 (br s、1 H) 8.48 - 8.68 (m、1 H) 8.78 (s、1 H)	466；1.64 B
107	trans-2-((3-シクロプロポキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体58	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.55 - 0.72 (m、4 H) 1.18 (s、3 H) 1.46 - 1.65 (m、4 H) 1.56 (d、J=7 Hz、3 H) 1.73 - 1.88 (m、2 H) 1.92 - 2.05 (m、2 H) 3.19 (s、3 H) 3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H) 3.92 - 4.10 (m、3 H) 4.37 (s、1 H) 4.72 - 4.86 (m、1 H) 7.39 (s、1 H) 7.82 (br s、1 H) 8.46 - 8.69 (m、1 H) 8.77 (s、1 H)	466；1.58 B
108	2-((3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	中間体61	^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.89 (m、3 H) 1.11 (m、3 H) 1.56 (d、J=7 Hz、3 H) 1.79 - 1.89 (m、1 H) 2.45 - 2.61 (m 部分的に隠れている、1 H) 3.20 (s、3 H) 3.39 - 3.47 (m、1 H) 3.66 (br dd、J=10、4 Hz、1 H) 3.97 (m、1 H) 4.18 (t、J=8 Hz、1 H) 4.81 (d、J=6 Hz、1 H) 4.88 - 4.98 (m、1 H) 7.41 (s、1 H) 7.69 (s、1 H) 8.45 (br s、1 H) 8.77 (s、1 H)	429；1.46

【０６１９】

実施例１０９及び実施例１１０：２－（（３－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６５】


及び


実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（１５０ｍｇ）（実施例１の工程４）及びＮ－（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（１１９ｍｇ）（中間体６４）から、２－（（３－（（（Ｓ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｒ）－５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（（５，５－ジメチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（１９２ｍｇ）を得た。

【０６２０】

異性体混合物１４１ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体６６ｍｇ及び２番目に溶出する異性体６０ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ、２０μｍ、７６ｘ２３０ｍｍ；液相：ヘプタン４０／エチルアルコール６０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６２１】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.18 (s、3 H)、1.24 (s、3 H)、1.98 (br d、J=14 Hz、1 H)、2.06 (dd、J=14、7 Hz、1 H)、2.85 - 3.04 (m、1 H)、3.47 (t、J=9 Hz、1 H)、3.89 (br d、J=10 Hz、1 H)、4.00 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.11 - 4.42 (m、3 H)、4.71 - 4.83 (m、1 H)、5.04 - 5.15 (m、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.94 - 8.15 (m、1 H)、8.62 - 8.78 (m、1 H)、8.81 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５９分－実施例１０９　（絶対配置未知）

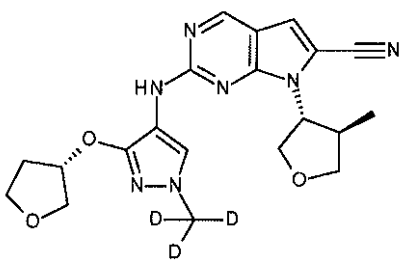
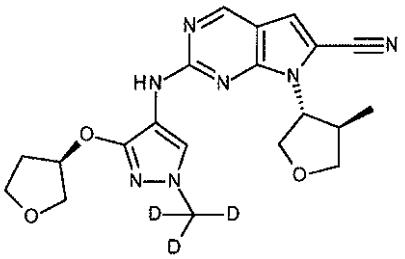
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.18 (s、3 H)、1.25 (s、3 H)、1.97 (br d、J=14 Hz、1 H)、2.07 (dd、J=14、7 Hz、1 H)、2.87 - 3.00 (m、1 H)、3.48 (t、J=9 Hz、1 H)、3.90 (d、J=10 Hz、1 H)、4.00 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.11 - 4.38 (m、3 H)、4.72 - 4.86 (m、1 H)、5.04 - 5.14 (m、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.91 - 8.15 (m、1 H)、8.59 - 8.77 (m、1 H)、8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５９分－実施例１１０（絶対配置未知）。

【０６２２】

実施例１１１及び実施例１１２：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３

－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６６】


及び


実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（２５０ｍｇ）（実施例１の工程４）及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）（１７５ｍｇ）（中間体５４）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物を得た（本明細書では２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）（２４２ｍｇ）。

【０６２３】

異性体混合物２４２ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１２ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１２２ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：メタノール３０／エチルアルコール７０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６２４】

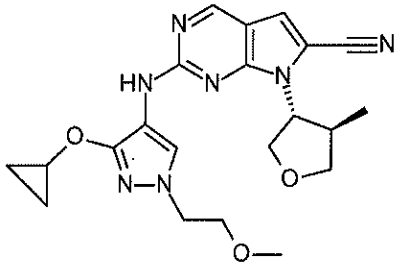
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H) 2.02 - 2.18 (m、2 H) 2.93 (sept、J＝8 Hz、1 H) 3.48 (t、J=8 Hz、1 H) 3.68 - 3.76 (m、1 H) 3.78 - 3.89 (m、3 H) 4.17 (t、J=10 Hz、1 H) 4.22 (t、J=8 Hz、1 H) 4.25 - 4.37 (m、1 H) 4.72 - 4.85 (m、1 H) 5.11 (m、1 H) 7.47 (s、1 H) 7.95 - 8.16 (m、1 H) 8.65 - 8,83 (m、1 H) 8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分-実施例１１１（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H) 2.02 - 2.18 (m、2 H) 2.93 (sept、J＝8 Hz、1 H) 3.48 (t、J=8 Hz、1 H) 3.68 - 3.76 (m、1 H) 3.78 - 3.89 (m、3 H) 4.17 (t、J=10 Hz、1 H) 4.22 (t、J=8 Hz、1 H) 4.25 - 4.37 (m、1 H) 4.72 - 4.85 (m、1 H) 5.11 (m、1 H) 7.47 (s、1 H) 7.95 - 8.16 (m、1 H) 8.65 - 8,83 (m、1 H) 8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４６分- 実施例１１２（絶対配置未知）。

【０６２５】

実施例１１３：２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６７】



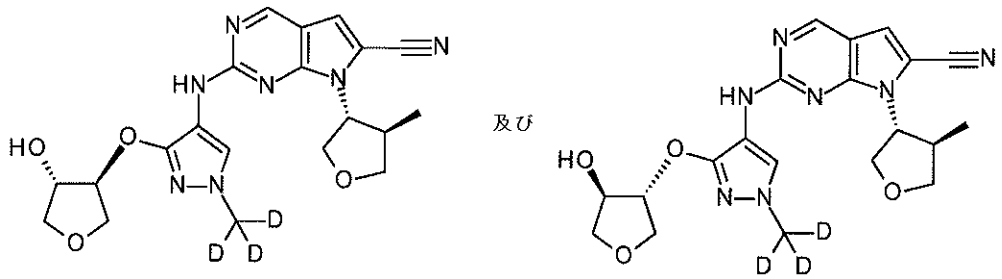
実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（１５０ｍｇ）（実施例１の工程４）及びＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（１１１ｍｇ）（中間体５３）から、２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１１５ｍｇ）を得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.55 - 0.75 (m、4 H)、1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、2.93 (spt、J=7 Hz、1 H)、3.25 (s、3 H)、3.47 (t、J=9 Hz、1 H)、3.68 (t、J=5 Hz、2 H)、4.04 - 4.13 (m、3 H)、4.16 (t、J=9 Hz、1 H)、4.23 (br t、J=8 Hz、1 H)、4.25 - 4,35 (m、1 H)、4.79 (br q、J=8 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.96 - 8.15 (m、1 H)、8.65 - 8,80 (m、1 H)、8.81 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６分。

【０６２６】

実施例１１４及び実施例１１５：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３６８】

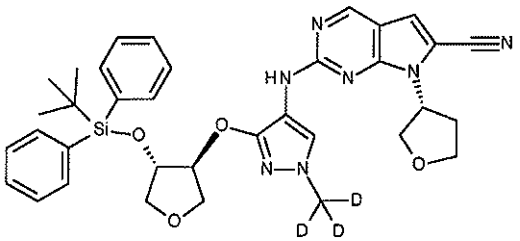


【０６２７】

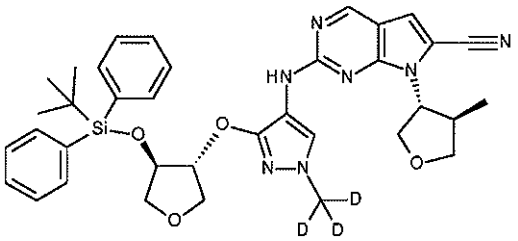
工程１：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラ

ン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３６９】



及び

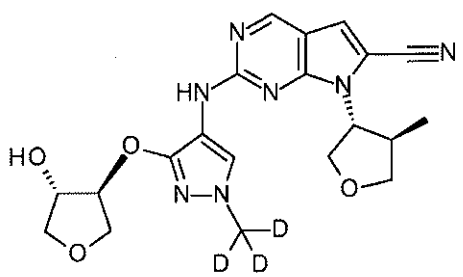


実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（２００ｍｇ）（実施例１の工程４）並びにＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミドのラセミ混合物（３０６ｍｇ）（中間体６５）から、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（３６２ｍｇ）を得た。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ６６７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝３．５６分。

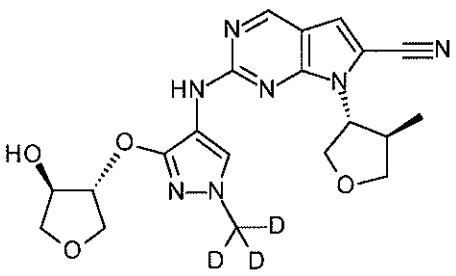
【０６２８】

工程２：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３７０】



及び



ＴＨＦ中１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム１．６ｍＬ（３ｅｑ．）を、２－（（３

－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（３６２ｍｇ）（１ｅｑ．）の溶液に０℃で加えた。反応混合物を０℃で５分間撹拌し、次いで室温で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル５０ｍＬ及び塩化アンモニウム飽和水溶液２０ｍＬに注いだ。二層を分離し、そして有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５％～２０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカゲルで精製し、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物１９２ｍｇ（本明細書では２－（（３－（（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６２９】

異性体混合物１１１ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体４６ｍｇ及び２番目に溶出する異性体４４ｍｇを得た（条件：カラムＬｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－１、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０／０．１　ＴＥＡ；流量：４０ｍＬ／分）。

【０６３０】

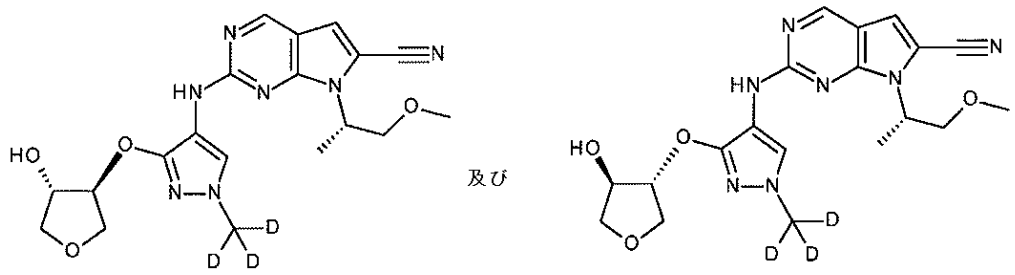
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H) 2.92 (m、1 H) 3.48 (t、J=8 Hz、1 H) 3.58 (br d、J=8 Hz、1 H) 3.81 (br d、J=10 Hz、1 H) 3.87 - 3.94 (m、1 H) 3.97 (br dd、J=10、4 Hz、1 H) 4.17 (br t、J=8 Hz、1 H) 4.23 (br t、J=8 Hz、1 H) 4.27 - 4.36 (m、2 H) 4.72 - 4.83 (m、2 H) 5.26 (d、J=3 Hz、1 H) 7.47 (s、1 H) 7.93 - 8.22 (m、1 H) 8.67 - 8.90 (m、1 H) 8.81 (s、1H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３０分－実施例１１４（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H) 2.92 (m、1 H) 3.48 (t、J=8 Hz、1 H) 3.58 (br d、J=8 Hz、1 H) 3.81 (br d、J=10 Hz、1 H) 3.87 - 3.94 (m、1 H) 3.97 (br dd、J=10、4 Hz、1 H) 4.17 (br t、J=8 Hz、1 H) 4.23 (br t、J=8 Hz、1 H) 4.27 - 4.36 (m、2 H) 4.72 - 4.83 (m、2 H) 5.26 (d、J=3 Hz、1 H) 7.47 (s、1 H) 7.93 - 8.22 (m、1 H) 8.67 - 8.90 (m、1 H) 8.81 (s、1H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３０分－実施例１１５（絶対配置未知）

【０６３１】

実施例１１６及び実施例１１７：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－

７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化３７１】



及び

実施例１１４に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）（実施例８７の工程５）で置き換えて、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１１７ｍｇを得た。

【０６３２】

異性体混合物１１７ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体５０ｍｇ及び２番目に溶出する異性体５４ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６３３】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、3.20 (s、3 H)、3.55 (d、J=9 Hz、1 H)、3.66 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.78 (d、J=10 Hz、1 H)、3.86 (dd、J=9、4 Hz、1 H)、3.92 - 4.02 (m、2 H)、4.26 - 4.30 (m、1 H)、4.80 (d、J=3 Hz、1 H)、4.86 - 5.04 (m、1 H)、5.26 (d、J=4 Hz、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.75 (s、1 H)、8.60 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分-実施例１１６（絶対配置未知）

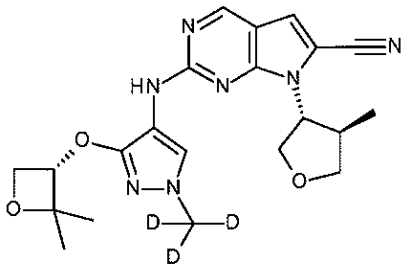
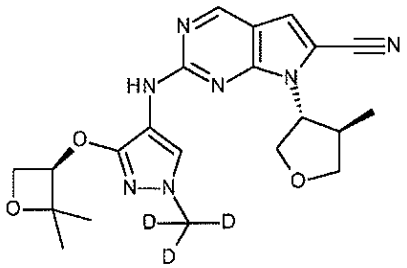
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.54 (br d、J=9 Hz、1 H)、3.65 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.78 (d、J=10 Hz、1 H)、3.85 (dd、J=9、4 Hz、1 H)、3.92 - 4.03 (m、2 H)、4.22 - 4.30 (m、1 H)、4.79 (d、J=4 Hz、1 H)、4.87 - 5.01 (m、1 H)、5.28 (d、J=4 Hz、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.75 (br s、1 H)、8.52 - 8.73 (m、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分-実施例１１７（絶対配置未知）。

【０６３４】

実施例１１８及び実施例１１９：２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ

［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７２】


及び


実施例９９に記載される手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（９０ｍｇ）（実施例１の工程４）で置き換えて、２－（（３－（（（Ｓ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（Ｒ）－２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル）と呼ばれる）５６ｍｇを得た。

【０６３５】

異性体混合物５６ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体２７ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６３６】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.33 (s、3 H)、1.44 (s、3 H)、2.84 - 2.97 (m、1 H)、3.47 (t、J=9 Hz、1 H)、4.10 - 4.41 (m、4 H)、4.57 (t、J=7 Hz、1 H)、4.74 - 4.83 (m、1 H)、4.96 (t、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.89 - 8.20 (m、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.86 - 9.00 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５４分－実施例１１８（絶対配置未知）

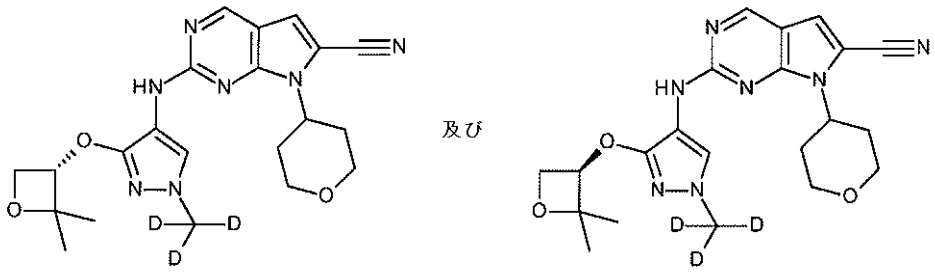
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.33 (s、3 H)、1.43 (s、3 H)、2.84 - 3.01 (m、1 H)、3.48 (t、J=9 Hz、1 H)、4.11 - 4.39 (m、4 H)、4.58 (t、J=7 Hz、1 H)、4.74 - 4.84 (m、1 H)、4.96 (t、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.96 - 8.18 (m、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.85 - 9.02 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５５分－実施例１１９（絶対配置未知）。

【０６３７】

実施例１２０及び実施例１２１：（Ｓ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ

）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｒ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７３】



及び

実施例９９に記載される手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２５０ｍｇ）（実施例８０の工程１）で置き換えて、（Ｓ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｒ）－２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（（２，２－ジメチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１８５ｍｇを得た。

【０６３８】

異性体混合物１８５ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体７７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体７７ｍｇを得た（条件：カラム　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６３９】

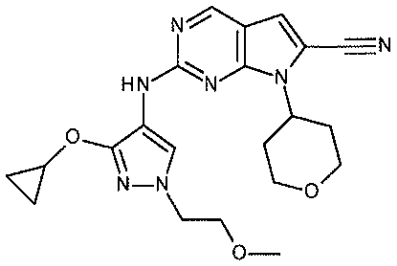
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.31 (s、3 H)、1.43 (s、3 H)、1.79 - 1.91 (m、2 H)、2.53 - 2.63 (m、2 H)、3.42 - 3.58 (m、2 H)、4.05 (br dd、J=12、5 Hz、2 H)、4.19 - 4.44 (m、1 H)、4.57 (t、J=7 Hz、1 H)、4.66 - 4.79 (m、1 H)、4.84 - 5.08 (m、1 H)、7.46 (s、1 H)、7.83 (br s、1 H)、8.70 - 8.93 (m、2 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５０分－実施例１２０（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.30 (s、3 H) 1.43 (s、3 H) 1.84 (d、J=8 Hz、2 H) 2.50 - 2.65 (m 部分的に隠れている、2 H) 3.50 (t、J=8 Hz、2 H) 4.05 (d、J=8 Hz、2 H) 4.31 (t、J=6 Hz、1 H) 4.57 (t、J=7 Hz、1 H) 4.65 - 4.80 (m、1 H) 4.96 (t、J=6 Hz、1 H) 7.46 (s、1 H) 7.73 - 7.95 (m、1 H) 8.71 - 8.92 (m、2 H)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４９分－実施例１２１（絶対配置未知）。

【０６４０】

実施例１２２：２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７

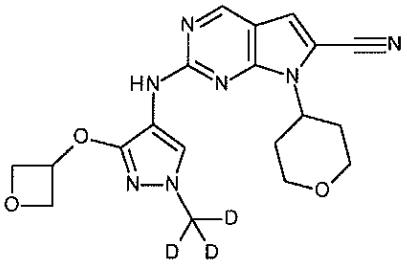
Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化３８４】



実施例９９における一般的手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１７０ｍｇ）（実施例８０の工程１）及びＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１０７ｍｇ）（中間体５３）から、２－（（３－シクロプロポキシ－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１２２　８７ｍｇを得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm： 0.55 - 0.77 (m、４ Ｈ)、1.75 - 1.90 (m、２ Ｈ)、2.49 - 2.66 (m 部分的に隠れている、２ Ｈ)、3.25 (s、３ Ｈ)、3.49 (br t、J=12 Hz、２ Ｈ)、3.67 (t、J=5 Hz、２ Ｈ)、3.96 - 4.18 (m、５ Ｈ)、4.71 (m、１ Ｈ)、7.44 (s、１ Ｈ)、7.76 - 8.00 (m、１ Ｈ)、8.56 - 8.74 (m、１ Ｈ)、8.79 (s、１ Ｈ)。ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分。

【０６４１】

実施例１２３：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化３７５】



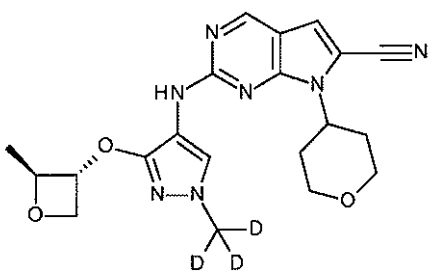
実施例９９における一般的手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１２０ｍｇ）（実施例８０の工程１）及び（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（７９ｍｇ）（中間体２６）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１２３　８１ｍｇを得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm 1.84 (br dd、J=12、3 Hz、２ Ｈ) 2.53 - 2.66 (m、２ Ｈ) 3.41 - 3.59 (m、２ Ｈ) 4.05 (br dd、J=11、4 Hz、２ Ｈ) 4.57 (dd、J=8、5 Hz、２ Ｈ) 4.71 (m、１ Ｈ) 4.81 (t、J=7 Hz、２ Ｈ) 5.29 - 5.36 (m、１ Ｈ) 7.45 (s、１ Ｈ) 7.82 (br s、１ Ｈ) 8.67 - 8.96 (m、１ Ｈ) 8,81 (s、１

H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ３９９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３３分。

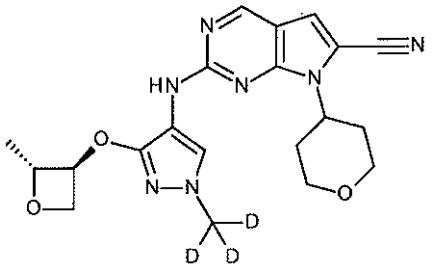
【０６４２】

実施例１２４及び実施例１２５：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７６】



及び



実施例９９における一般的手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（４００ｍｇ）（実施例８０の工程１）並びにＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）（２８０ｍｇ）（中間体２１）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（２Ｒ，３Ｓ）－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（（ｔｒａｎｓ－２－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）３２７ｍｇを得た。

【０６４３】

異性体混合物３２７ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１３７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１４９ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン６０／エチルアルコール４０／０．１ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６４４】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.42 (d、J=6 Hz、3 H) 1.80 - 1.88 (m、2 H) 2.52 - 2.66 (m、2 H) 3.44 - 3.56 (m、2 H) 4.05 (br dd、J=11、4 Hz、2 H) 4.41 (dd、J=7、6 Hz、1 H) 4.66 (t、J=7 Hz、1 H) 4.64 - 4.75 (m、1 H) 4.79 (quin、J=6 Hz、1 H) 4.87 - 4.92 (m、1 H) 7.45 (s、1 H) 7.82 (br s、1 H) 8.70 - 8.95 (m、1 H) 8.81 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４３分－実施例１２４（絶対配置未知）

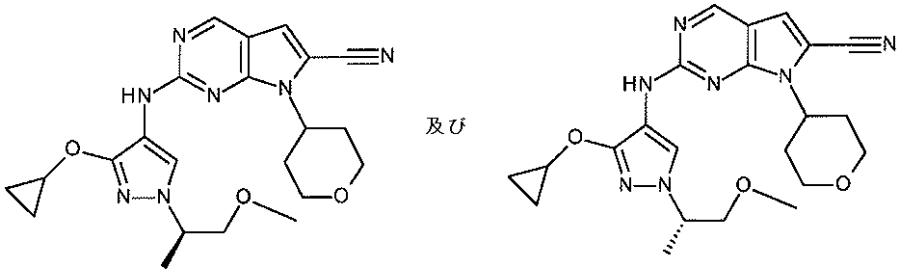
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.42 (d、J

=6 Hz、3 H) 1.80 - 1.88 (m、2 H) 2.52 - 2.66 (m、2 H) 3.44 - 3.56 (m、2 H) 4.05 (br dd、J=11、4 Hz、2 H) 4.41 (dd、J=7、6 Hz、1 H) 4.66 (t、J=7 Hz、1 H) 4.64 - 4.75 (m、1 H) 4.79 (quin、J=6 Hz、1 H) 4.87 - 4.92 (m、1 H) 7.45 (s、1 H) 7.82 (br s、1 H) 8.70 - 8.95 (m、1 H) 8.81 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４３分－実施例１２５（絶対配置未知）。

【０６４５】

実施例１２６及び実施例１２７：（Ｒ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７７】



実施例９９、２に記載される手順に従って、２－（メチルスルホニル）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（２００ｍｇ）（実施例８０の工程１）及びＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（中間体６３）から、（Ｒ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び（Ｓ）－２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－シクロプロポキシ－１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１４５ｍｇを得た。

【０６４６】

異性体混合物１３４ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体５７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体６３ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／０．１　ＴＥＡ；流量：４０ｍＬ／分）。

【０６４７】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.54 - 0.79 (m、4 H)、1.40 (d、J=7 Hz、3 H)、1.85 (br d、J=11 Hz、2 H)、2.50 - 2.70 (m、2 H)、3.24 (s、3 H)、3.42 - 3.71 (m、4 H)、3.98 - 4.17 (m、3 H)、4.24 - 4.41 (m、1 H)、4.59 - 4.77 (m、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.83 - 8.02 (m、1 H)、8.58 - 8.75 (m、1 H)、8.80 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６２分－実施例１２６　（絶対配置未知）

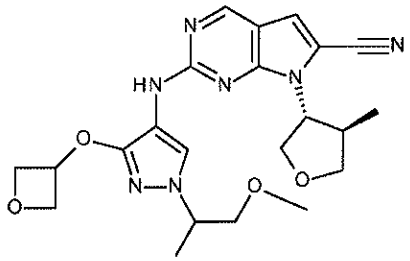
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.58 - 0.7

4（ｍ、４Ｈ）、1.39（ｄ、Ｊ=7 Ｈｚ、３Ｈ）、1.85（ｂｒ ｄ、Ｊ=10 Ｈｚ、２Ｈ）、2.52 - 2.67（ｍ、２Ｈ）、3.24（ｓ、３Ｈ）、3.42 - 3.73（ｍ、４Ｈ）、3.99 - 4.16（ｍ、３Ｈ）、4.35（ｄｑ、Ｊ=13、7 Ｈｚ、１Ｈ）、4.60 - 4.76（ｍ、１Ｈ）、7.44（ｓ、１Ｈ）、7.84 - 8.04（ｍ、１Ｈ）、8.58 - 8.76（ｍ、１Ｈ）、8.80（ｓ、１Ｈ）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６２分－実施例１２７（絶対配置未知）。

【０６４８】

実施例１２８：２－（（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７８】



実施例９９に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１５０ｍｇ）（実施例１の工程４）及びＮ－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（中間体６２）から、２－（（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１２８　１７０ｍｇを得た。

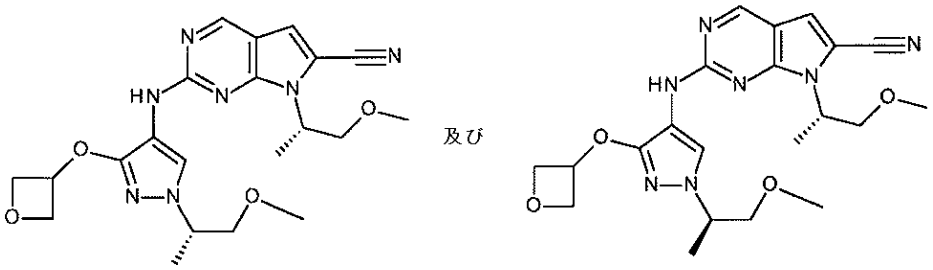
【０６４９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-ｄ6）δ ｐｐｍ 1.05（ｄ、Ｊ=7 Ｈｚ、３Ｈ）1.23 - 1.43（ｍ、３Ｈ）2.82 - 3.03（ｍ、１Ｈ）3.16 - 3.26（ｍ、３Ｈ）3.39 - 3.53（ｍ、２Ｈ）3.53 - 3.64（ｍ、１Ｈ）4.04 - 4.23（ｍ、２Ｈ）4.23 - 4.40（ｍ、２Ｈ）4.54 - 4.65（ｍ、２Ｈ）4.67 - 4.80（ｍ、１Ｈ）4.77 - 4.89（ｍ、２Ｈ）5.34（ｑｔ、Ｊ=6 Ｈｚ、１Ｈ）7.47（ｓ、１Ｈ）7.91 - 8.17（ｍ、１Ｈ）8.75 - 9.00（ｍ、１Ｈ）8.82（ｓ、1Ｈ）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５６分。

【０６５０】

実施例１２９及び実施例１３０：７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３７９】



及び

実施例９９に記載される手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１５０ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（中間体６２）から、７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物　１６０ｍｇ（本明細書では７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（（１－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０６５１】

異性体混合物１５６ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体６７ｍｇ及び２番目に溶出する異性体６８ｍｇを得た（条件：カラムＷｈｅｌｋ　０１　ＳＳ、１０μｍ、２５０ｘ７６．５ｍｍ；液相：ヘプタン２０／エチルアルコール８０／０．１　ＴＥＡ；流量：３００ｍＬ／分）。

【０６５２】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.33 (d、J=7 Hz、3 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.22 (s、3 H)、3.50 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.56 (dd、J=10、7 Hz、1 H)、3.64 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.01 (t、J=10 Hz、1 H)、4.24 - 4.38 (m、1 H)、4.53 - 4.62 (m、2 H)、4.76 - 4.92 (m、3 H)、5.34 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.81 (s、1 H)、8.74 (br s、1 H)、8.80 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分－実施例１２９（絶対配置未知）

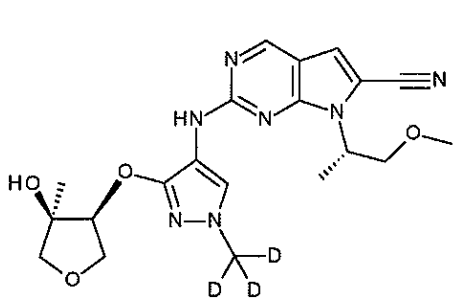
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.33 (d、J=7 Hz、3 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、3.19 (s、3 H)、3.22 (s、3 H)、3.50 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.56 (dd、J=10、7 Hz、1 H)、3.64 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、4.01 (t、J=10 Hz、1 H)、4.25 - 4.39 (m、1 H)、4.51 - 4.64 (m、2 H)、4.75 - 4.96 (m、3 H)、5.33 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.81 (s、1 H)、8.74 (br s、1 H)、8.80 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５２分－実施例１３０（絶対配置未知）。

【０６５３】

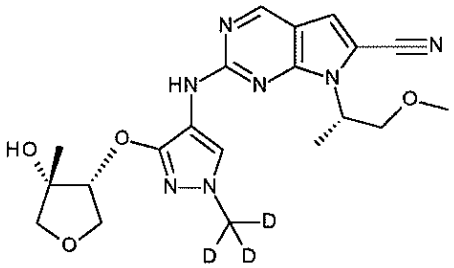
実施例１３１：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）

－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（本明細書では２－（（３－（（ｃｉｓ－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）

【化３８０】



及び



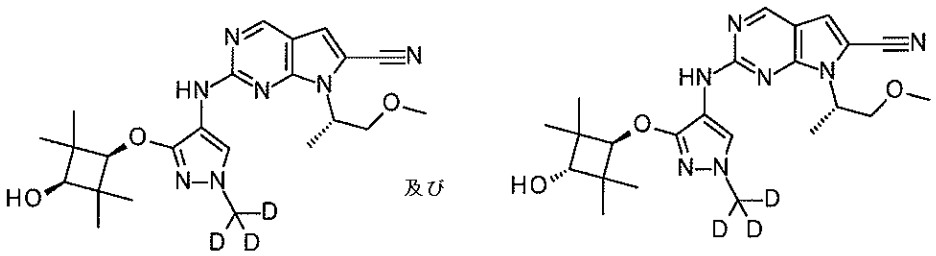
実施例９９に記載される一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（４５ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（４－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）（３７ｍｇ）（中間体６６）から、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物を得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.28 (s、3 H)、1.61 (br d、J=7 Hz、3 H)、3.22 (s、3 H)、3.55 (d、J=8 Hz、1 H)、3.66 (d、J=8 Hz、1 H)、3.71 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.79 (br dd、J=10、3 Hz、1 H)、4.02 (br t、J=10 Hz、1 H)、4.15 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.54 (m、1 H)、4.99 - 5.12 (m、1 H)、5.14 (s、1 H)、7.45 (s、1 H)、7.95 (br s、1 H)、8.84 (s、1 H)、9.21 - 9.47 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４３１［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３６分

【０６５４】

実施例１３２及び実施例１３３：２－（（３－（ｃｉｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（ｔｒａｎｓ－３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３８１】



及び

実施例９９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１５０ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１３８ｍｇ）（中間体６８）から、ｃｉｓ及びｔｒａｎｓ２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２，４，４－テトラメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物９０ｍｇを得た。

【０６５５】

異性体混合物９０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３１ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１４ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン９０／エチルアルコール１０／０．１　ＴＥＡ；流量：４５ｍＬ／分）。

【０６５６】

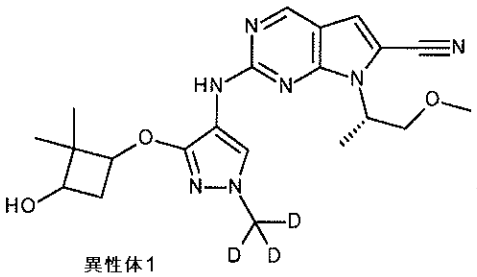
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.89 (br s、3 H)、0.90 (br s、3 H)、1.12 (s、3 H)、1.13 (s、3 H)、1.56 (d、J=8 Hz、3 H)、3.20 (s、3 H)、3.24 (br s、1 H)、3.66 (br dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.94 - 3.99 (m、1 H)、4.00 (s、1 H)、4.70 - 4.76 (m、1 H)、4.90 - 5.02 (m、1 H)、7.42 (s、1 H)、7.70 (br s、1 H)、8.39 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４５７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６３分-実施例１３２（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (500MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.96 (br s、3 H)、0.97 (br s、3 H)、1.03 (br s、3 H)、1.04 (br s、3 H)、1.56 (d、J=7 Hz、2 H)、3.20 (s、3 H)、3.40 (d、J=4 Hz、1 H)、3.66 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.96 (t、J=10 Hz、1 H)、4.16 (s、1 H)、4.74 (d、J=4 Hz、1 H)、4.89 - 5.05 (m、2 H)、7.42 (s、1 H)、7.71 (br s、1 H)、8.45 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４５７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．６２分-実施例１３３（絶対配置未知）。

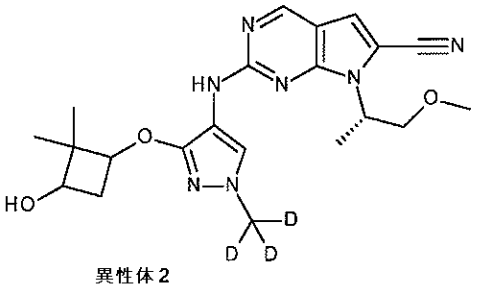
【０６５７】

実施例１３４及び実施例１３５：２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（異性体１）及び２－（（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（異性体２）

【化３８２】


異性体１

及び


異性体２

実施例９９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２２６ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１８６ｍｇ）（中間体６１）から、異性体混合物２６０ｍｇを得た。

【０６５８】

異性体混合物２４１ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１２４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１１７ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン８０／エチルアルコール２０／０．１　ＴＥＡ、次いでヘプタン２０／エチルアルコール８０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６５９】

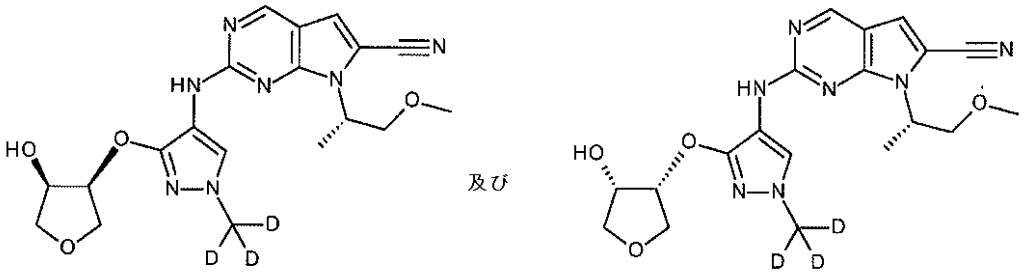
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.89 (s、3 H)、1.12 (s、3 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.85 (dt、J=12、8 Hz、1 H)、2.49 - 2.59 (m 部分的に隠れている、1 H)、3.20 (s、3 H)、3.40 - 3.50 (m、1 H)、3.66 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.18 (t、J=8 Hz、1 H)、4.81 (d、J=6 Hz、1 H)、4.86 - 5.00 (m、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.69 (s、1 H)、8.45 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分－実施例１３４

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.90 (s、3 H)、1.13 (s、3 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.85 (dt、J=11、8 Hz、1 H)、2.51 (s、1 H)、3.20 (s、3 H)、3.39 - 3.49 (m、1 H)、3.65 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.18 (t、J=8 Hz、1 H)、4.80 (d、J=6 Hz、1 H)、4.87 - 5.00 (m、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.69 (s、1 H)、8.45 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２９［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分－実施例１３５。

【０６６０】

実施例１３６及び実施例１３７：２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３８３】



実施例１１４（工程１及び工程２）に記載される手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（５０ｍｇ）（実施例８７の工程５）で置き換えて、そしてＮ－（３－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（３－（（（３Ｓ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）を、Ｎ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミ）（８０ｍｇ）（中間体６７）で置き換えて、２－（（３－（（（３Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（（ｃｉｓ－４－ヒドロキシテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）２７ｍｇを得た。

【０６６１】

異性体混合物２７ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１ｍｇ及び２番目に溶出する異性体１１ｍｇを得た（条件：カラムｉ－ａｍｙｌｏｓｅ－３、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：ヘプタン６０／エチルアルコール４０／０．１　ＴＥＡ；流量：１ｍＬ／分）。

【０６６２】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.60 (d、J=7 Hz、3 H)、3.21 (s、3 H)、3.54 - 3.60 (m、1 H)、3.70 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.80 (dd、J=10、4 Hz、1 H)、3.84 - 3.90 (m、1 H)、3.96 - 4.08 (m、2 H)、4.27 - 4.34 (m、1 H)、4.81 - 4.88 (m、1 H)、4.99 - 5.08 (m、1 H)、5.10 (br d、J=7 Hz、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.92 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、9.13 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分－実施例１３６（絶対配置未知）

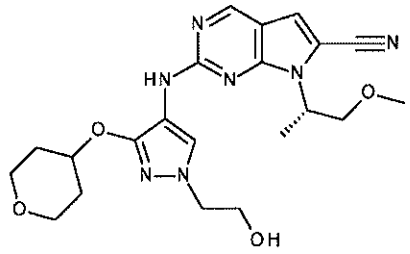
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.60 (d、J=7 Hz、3 H)、3.21 (s、3 H)、3.53 - 3.61 (m、1 H)、3.70 (dd、J=10、5 Hz

、１Ｈ)、3.80 (dd、J=10、4 Hz、1 H)、3.83 - 3.91 (m、1 H)、3.97 - 4.08 (m、2 H)、4.28 - 4.34 (m、1 H)、4.81 - 4.87 (m、1 H)、5.00 - 5.08 (m、1 H)、5.10 (br d、J=8 Hz、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.91 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、9.14 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２８分－実施例１３７（絶対配置未知）。

【０６６３】

実施例１３８：（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

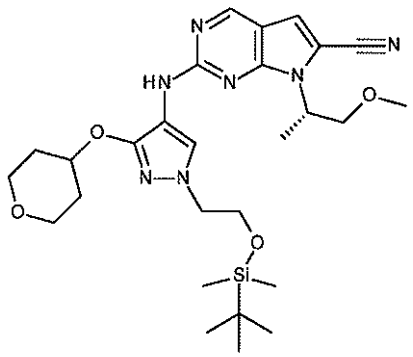
【化３８４】



【０６６４】

工程１：２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３８５】



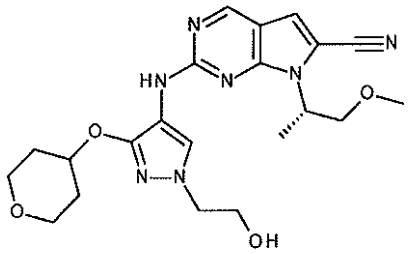
実施例９９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（２５１ｍｇ）（中間体５９）から、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２８０ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ５５６［Ｍ＋１］＋；ｔ＝３．１９分。

【０６６５】

工程２：（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－

メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３８６】



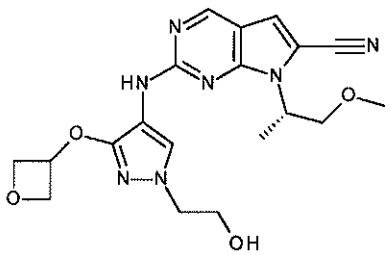
１Ｎフッ化テトラブチルアンモニウムＴＨＦ溶液１．５１ｍＬ（３ｅｑ．）を、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２８０ｍｇ（１ｅｑ．）のＴＨＦ１４ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで酢酸エチル５０ｍＬ及び塩化アンモニウム飽和溶液２０ｍＬで撹拌しながら希釈した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中５～２０％メタノールのグラジエントで溶出してシリカで精製し、（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１３８　１８８ｍｇを得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.57 (d、J=7 Hz、3 H) 1.59 - 1.74 (m、2 H) 1.98 (br d、J=12 Hz、2 H) 3.20 (s、3 H) 3.42 (br t、J=9 Hz、2 H) 3.56 - 3.76 (m、3 H) 3.79 - 3.92 (m、2 H) 3.92 - 4.12 (m、3 H) 4.65 (m、1 H) 4.83 (t、J=5 Hz、1 H) 4.87 - 4.99 (m、1 H) 7.41 (s、1 H) 7.83 (br s、1 H) 8.48 - 8.67 (m、1 H) 8.79 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．３０分。

【０６６６】

実施例１３９：（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

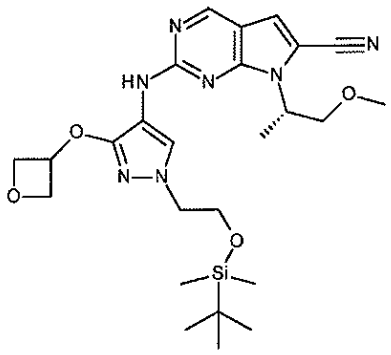
【化３８７】



【０６６７】

工程１：２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３８８】

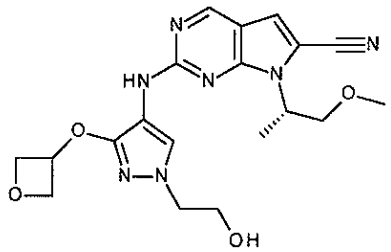


実施例９９における手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２６０ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（３０２ｍｇ）（中間体６０）から、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１３３ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ａ）ｍ／ｚ５２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝３．０４分。

【０６６８】

工程２：（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３８９】



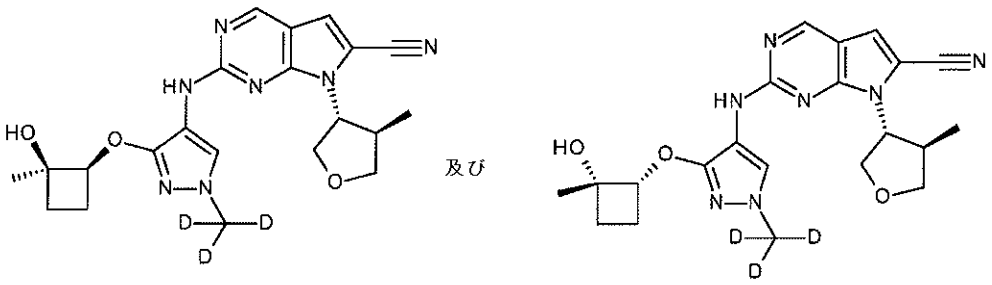
実施例１３８工程２における手順に従って、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１３３ｍｇから、（Ｓ）－２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１３９　４２ｍｇを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.56 (d、J=7 Hz、3 H) 3.19 (s、3 H) 3.60 - 3.72 (m、3 H) 3.95 (t、J=6 Hz、2 H) 4.01 (t、J=10 Hz、1 H) 4.57 (br t、J=6 Hz、2 H) 4.76 - 4.85 (m、3 H) 4.82－4.95 (m、1 H) 5.33 (quin、J=6 Hz、1 H) 7.41 (s、1 H) 7.81 (br s、1 H) 8.62 - 8.77 (m、1 H) 8.79 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２２分。

【０６６９】

実施例１４０及び実施例１４１：２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミ

ノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３９０】



及び

ｔｅｒｔ－ブチルイミノ－トリ（ピロリジノ）ホスホラン（ＢＴＰＰ）１２０ｍｇ（１．１ｅｑ．）を、（２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１０２ｍｇ（０．９５ｅｑ．）（実施例１の工程４）及びＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）（中間体６９）８０ｍｇ（１ｅｑ．）のアセトニトリル５ｍＬ中の溶液に加えて、この混合物を室温で２時間撹拌し、次いで真空下で濃縮した。残留物をメタノール２ｍＬ及び７Ｎメタノール性アンモニア溶液２．５ｍＬ中に入れて３０分間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカで精製し、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（ｃｉｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１１４ｍｇを得た。

【０６７０】

異性体混合物１００ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体３８ｍｇ及び２番目に溶出する異性体３６ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ、２０μｍ、３００ｘ７６ｍｍ；液相：ヘプタン３０／エチルアルコール７０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６７１】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d、J=7 Hz、3 H)、1.26 (s、3 H)、1.67 - 1.90 (m、2 H)、1.94 - 2.15 (m、2 H)、2.89 - 3.05 (m、1 H)、3.51 (t、J=9 Hz、1 H)、4.21 (br t、J=9 Hz、1 H)、4.26 - 4.31 (m、1 H)、4.37 - 4.51 (m、1 H)、4.58 (m、1 H)、4.74 - 4.92 (m、1 H)、5.36 (s、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.16 - 8.43 (m、1 H)、8.86 (s、1 H)、9.27 - 9.50 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４９分－実施例１４０（絶対配置未知）

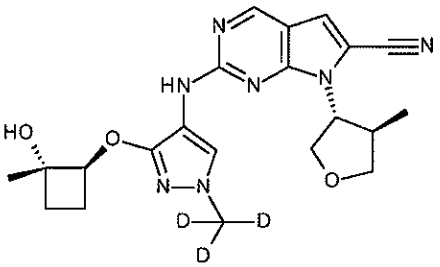
ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.07 (d、J=7 Hz、3 H)、1.26 (s、3 H)、1.67 - 1.90 (m、2 H)、1.94 - 2.15 (m、2 H)

、2.89 - 3.05 (m、1 H)、3.51 (t、J=9 Hz、1 H)、4.21 (br t、J=9 Hz、1 H)、4.26 - 4.31 (m、1 H)、4.37 - 4.51 (m、1 H)、4.58 (m、1 H)、4.74 - 4.92 (m、1 H)、5.36 (s、1 H)、7.48 (s、1 H)、8.16 - 8.43 (m、1 H)、8.86 (s、1 H)、9.27 - 9.50 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５０分－実施例１４１（絶対配置未知）

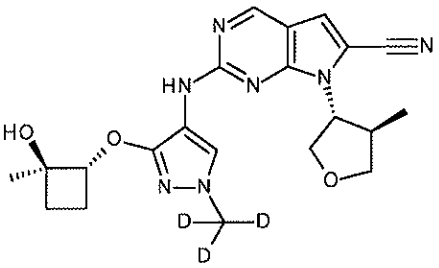
【０６７２】

実施例１４２、実施例１４３及び実施例１４４：２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３９１】



及び



実施例１４０における一般的手順に従って、（２－メチルスルホニル－７－［（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（１２０ｍｇ）（実施例１の工程４）及びＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）（８９ｍｇ）（中間体７０）から、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルテトラヒドロフラン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（ｔｒａｎｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１０４ｍｇを得た。^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.05 (d、J=7 Hz、3 H)、1.23 (br s、3 H)、1.39 - 1.62 (m、2 H)、1.67 - 1.76 (m、1 H)、2.02 - 2.13 (m、1 H)、2.86 - 3.00 (m、1 H)、3.47 (t、J=9 Hz、1 H)、4.17 (t、J=9 Hz、1 H)、4.22 (t、J=8 Hz、1 H)、4.31 (m、1 H)、4.55 - 4.68 (m、1 H)、4.75 - 4.82 (m、1 H)、5.06 (s、0,52 H)、5.07 (s、0,48 H)、7.46 (s、1 H)、8.06 (br s、1 H)、8.65 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１０分-実施例１４２。

【０６７３】

異性体混合物９４ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体４１ｍｇ及び２番目に溶出する異性体４７ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン５０／エチルアルコール５０／０．１　ＴＥＡ、次いでヘプタン２０／エチルアルコール８０／０．１　ＴＥＡ；流量：４００ｍＬ／

分）。

【０６７４】

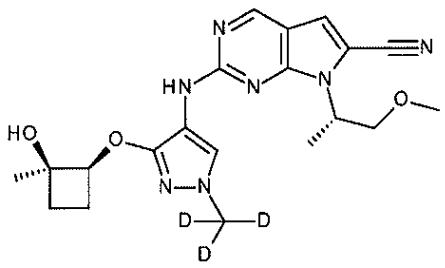
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.24 (s、3 H)、1.41 - 1.63 (m、2 H)、1.70 (m、1 H)、2.03 - 2.13 (m、1 H)、2.85 - 3.00 (m、1 H)、3.48 (t、J=9 Hz、1 H)、4.17 (t、J=9 Hz、1 H)、4.23 (t、J=8 Hz、1 H)、4.28 - 4.41 (m、1 H)、4.64 (t、J=8 Hz、1 H)、4.73 - 4.88 (m、1 H)、5.07 (s、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.06 (br s、1 H)、8.65 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４８分－実施例１４３（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.06 (d、J=7 Hz、3 H)、1.24 (s、3 H)、1.41 - 1.63 (m、2 H)、1.70 (m、1 H)、2.03 - 2.13 (m、1 H)、2.85 - 3.00 (m、1 H)、3.48 (t、J=9 Hz、1 H)、4.17 (t、J=9 Hz、1 H)、4.23 (t、J=8 Hz、1 H)、4.28 - 4.41 (m、1 H)、4.64 (t、J=8 Hz、1 H)、4.73 - 4.88 (m、1 H)、5.07 (s、1 H)、7.47 (s、1 H)、8.06 (br s、1 H)、8.65 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２７［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４８分－実施例１４４（絶対配置未知）。

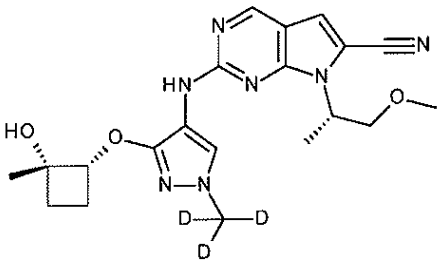
【０６７５】

実施例１４５、実施例１４６及び実施例１４７：２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３９２】



及び



実施例１４０における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（９５ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｃｉｓ）（８１ｍｇ）（中間体６９）から、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（３－（ｃｉｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１０４ｍｇを得た。^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.25 (s、3 H)、1.60 (d、J=7 Hz、3 H)、1.71 - 1.90 (m、2 H)、1.94 - 2.12 (m、2 H)

、3.21 (s、3 H)、3.70 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、4.02 (br t、J=10 Hz、1 H)、4.54 - 4.62 (m、1 H)、4.98 - 5.13 (m、1 H)、5.29 (s、1 H)、7.43 (s、1 H)、7.89 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、9.04 - 9.32 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０６分－実施例１４５（絶対配置未知）。

【０６７６】

異性体混合物９４ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体４２ｍｇ及び２番目に溶出する異性体４３ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／０．１　ＴＥＡ；流量：１ｍＬ／分）；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６７７】

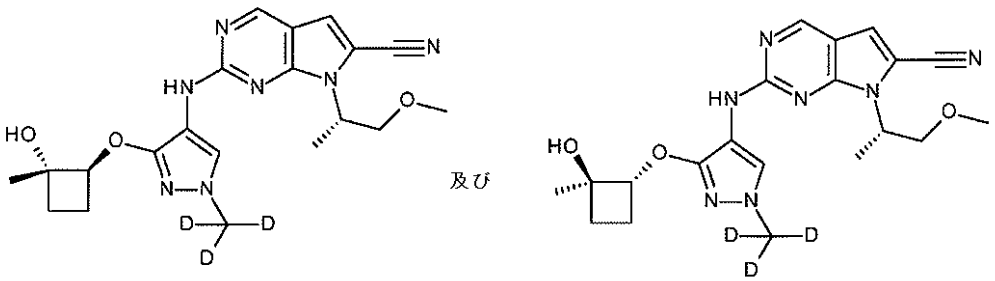
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.26 (s、3 H)、1.61 (d、J=7 Hz、3 H)、1.68 - 1.91 (m、2 H)、1.93 - 2.19 (m、2 H)、3.22 (s、3 H)、3.71 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、4.02 (t、J=10 Hz、1 H)、4.50 - 4.64 (m、1 H)、4.89 - 5.15 (m、1 H)、5.30 (br s、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.90 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、9.21 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分－実施例１４６（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.26 (s、3 H)、1.61 (d、J=7 Hz、3 H)、1.68 - 1.91 (m、2 H)、1.93 - 2.19 (m、2 H)、3.22 (s、3 H)、3.71 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、4.02 (t、J=10 Hz、1 H)、4.50 - 4.64 (m、1 H)、4.89 - 5.15 (m、1 H)、5.30 (br s、1 H)、7.44 (s、1 H)、7.90 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、9.21 (br s、1 H)；)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４５分-実施例１４７（絶対配置未知）

【０６７８】

実施例１４８、実施例１４９及び実施例１５０：２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３９３】



実施例１４０における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（１１５ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－（３－（２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（ラセミｔｒａｎｓ）（８９ｍｇ）（中間体７０）から、２－（（３－（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－

イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では、２－（（３－（ｔｒａｎｓ－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロブトキシ）－１－（メチル－ｄ３）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１１２ｍｇを得た；^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s、3 H)、1.34 - 1.61 (m、2 H)、1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.64 - 1.76 (m、1 H)、1.98 - 2.14 (m、1 H)、3.19 (s、3 H)、3.65 (dd、J=11、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.62 (t、J=8 Hz、1 H)、4.85 - 4.99 (m、1 H)、5.04 (s、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.48 (br s、1 H)、8.77 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０６分－実施例１４８。

【０６７９】

異性体混合物９９ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体４４ｍｇ及び２番目に溶出する異性体４３ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ－Ｈ、２０μｍ、２５０Ｘ４．６ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／０．１ＴＥＡ；流量：１ｍＬ／分）。

【０６８０】

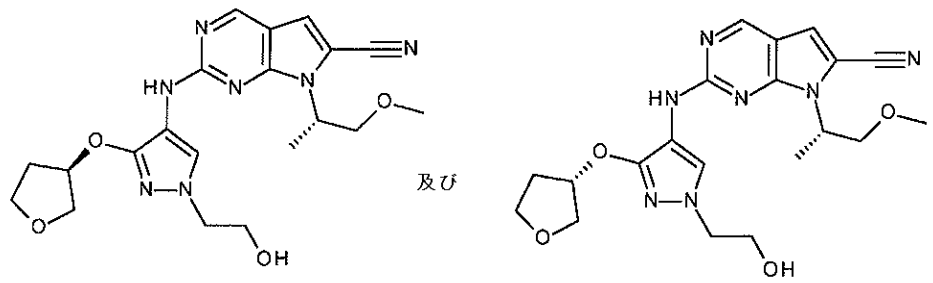
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s、3 H)、1.36 - 1.62 (m、2 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.63 - 1.75 (m、1 H)、1.99 - 2.14 (m、1 H)、3.20 (s、3 H)、3.66 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.62 (t、J=8 Hz、1 H)、4.83 - 5.00 (m、1 H)、5.05 (s、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.49 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４４分－実施例１４９　（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.19 (s、3 H)、1.36 - 1.62 (m、2 H)、1.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.63 - 1.75 (m、1 H)、1.99 - 2.14 (m、1 H)、3.20 (s、3 H)、3.66 (dd、J=10、5 Hz、1 H)、3.97 (t、J=10 Hz、1 H)、4.62 (t、J=8 Hz、1 H)、4.83 - 5.00 (m、1 H)、5.05 (s、1 H)、7.41 (s、1 H)、7.72 (s、1 H)、8.49 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１５［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４４分－実施例１５０（絶対配置未知）。

【０６８１】

実施例１５１、実施例１５２及び実施例１５３：２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化３９４】

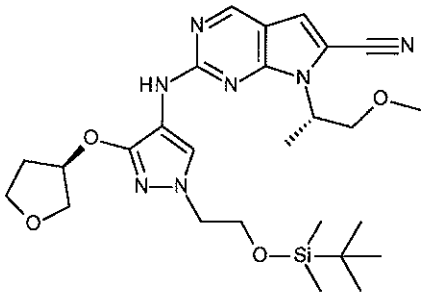


【０６８２】

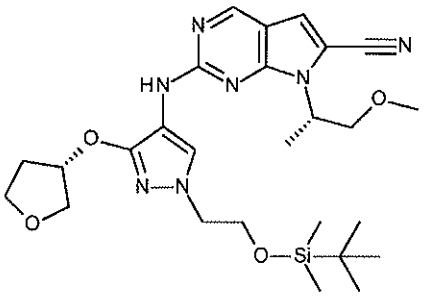
工程１：２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）

－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３９５】



及び

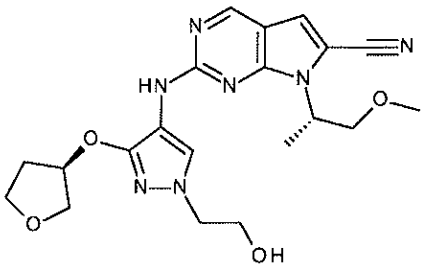


実施例１３９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（２００ｍｇ）（実施例８７の工程５）及びＮ－［１－［２－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシオキシエチル］－３－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ－ピラゾール－４－イル］ホルムアミド　（ラセミ）（２４２ｍｇ）（中間体７１）から、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物３１１ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ５４２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７７分。

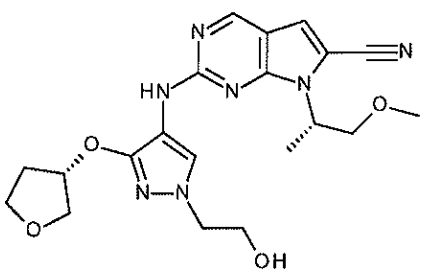
【０６８３】

工程２：２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３９６】



及び



１Ｎフッ化テトラブチルアンモニウムＴＨＦ溶液１．７２ｍＬ（３ｅｑ．）を、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（（Ｒ）

－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物３１１ｍｇ（１ｅｑ．）のＴＨＦ　２０ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。この混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで撹拌しながら酢酸エチル５０ｍＬ及び飽和塩化アンモニウム溶液２０ｍＬで希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン中０～５％メタノールのグラジエントで溶出してシリカで精製し、２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの異性体混合物（本明細書では２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（Ｓ）－１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）異性体混合物２２１ｍｇを得た。

^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.97 - 2.17 (m、2 H)、3.19 (s、3 H)、3.58 - 3.75 (m、4 H)、3.76 - 3.90 (m、3 H)、3.94 - 4.06 (m、3 H)、4.83 (t、J=5 Hz、1 H)、4.85 - 4.97 (m、1 H)、5.07 - 5.17 (m、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.82 (br s、1 H)、8.58 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ４２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝０．８７分－実施例１５１。

【０６８４】

異性体混合物２１０ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体９６ｍｇ及び２番目に溶出する異性体９５ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２３０ｘ１００ｍｍ；液相：ヘプタン７０／エチルアルコール３０／０．１　ＴＥＡ；流量：１ｍＬ／分）；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６８５】

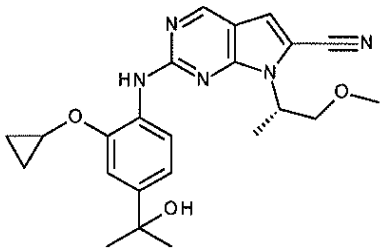
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.97 - 2.17 (m、2 H)、3.19 (s、3 H)、3.58 - 3.75 (m、4 H)、3.76 - 3.90 (m、3 H)、3.94 - 4.06 (m、3 H)、4.83 (t、J=5 Hz、1 H)、4.85 - 4.97 (m、1 H)、5.07 - 5.17 (m、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.82 (br s、1 H)、8.58 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分－実施例１５２（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 1.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.97 - 2.17 (m、2 H)、3.19 (s、3 H)、3.58 - 3.75 (m、4 H)、3.76 - 3.90 (m、3 H)、3.94 - 4.06 (m、3 H)、4.83 (t、J=5 Hz、1 H)、4.85 - 4.97 (m、1 H)、5.07 - 5.17 (m、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.82 (br s、1 H)、8.58 (br s、1 H)、8.78 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４２８［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２６分－実施例１５３（絶対配置未知）。

【０６８６】

実施例１５４：（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

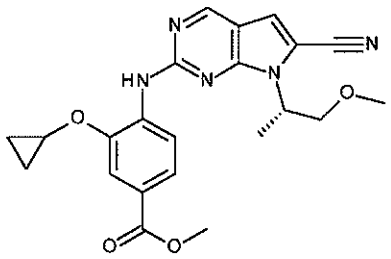
【化３９７】



【０６８７】

工程１：（Ｓ）－４－（（６－シアノ－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－シクロプロポキシ安息香酸メチルの製造

【化３９８】

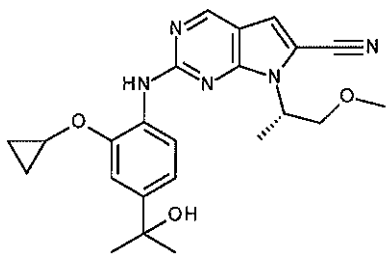


実施例９９における一般的手順に従って、（Ｓ）－７－（１－メトキシプロパン２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　（３００ｍｇ）（実施例８７の工程５）及び３－（シクロプロポキシ）－４－ホルムアミド－安息香酸メチル（２４０ｍｇ）（中間体３４）から、（Ｓ）－４－（（６－シアノ－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－シクロプロポキシ安息香酸メチル　４１５ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ４２２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１６分。

【０６８８】

工程２：（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化３９９】



ジエチルエーテル中３Ｍ臭化メチルマグネシウム１．６４ｍＬ（５ｅｑ．）を、（Ｓ）－４－（（６－シアノ－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－シクロプロポキシ安息香酸メチル　４１５ｍｇ（１ｅｑ．）のテトラヒドロフラン２５ｍＬ中の溶液に０℃で加えた。反応混合物を６０分間室温で撹拌し、次いでさらにジエチルエーテル中３Ｍ臭化メチルマグネシウム３ｅｑ．を０℃で加え、そして反応混合物を室温で３０分間撹拌した。ジエチルエーテル

中３Ｍ臭化メチルマグネシウムさらに３当量を３回（合計１７ｅｑ．）加えた（反応が完了するまで）。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチし、そして酢酸エチル１００ｍＬで２回抽出した。有機層を水５０ｍＬ及びブライン５０ｍＬで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシクロヘキサン中０～１００％酢酸エチルのグラジエントで溶出してシリカで精製し、（Ｓ）－２－（（２－シクロプロポキシ－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）アミノ）－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル－実施例１５４　１９８ｍｇを得た。

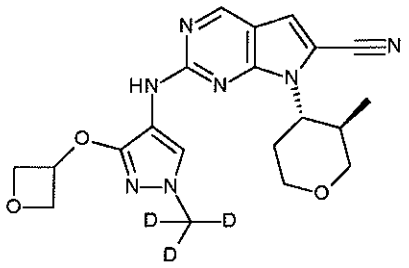
【０６８９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（400MHz、DMSO-d6）δ ppm 0.70 - 0.85（ｍ、４ Ｈ）、1.46（ｓ、６ Ｈ）、1.60（ｄ、Ｊ=7 Ｈｚ、３ Ｈ）、3.20（ｓ、３ Ｈ）、3.70（ｄｄ、Ｊ=10、５ Ｈｚ、１ Ｈ）、3.87 - 3.97（ｍ、１ Ｈ）、4.01（ｔ、Ｊ=10 Ｈｚ、１ Ｈ）、4.85 - 4.97（ｍ、１ Ｈ）、4.97（ｓ、１ Ｈ）、7.06（ｄｄ、Ｊ=9、２ Ｈｚ、１ Ｈ）、7.46（ｓ、１ Ｈ）、7.47（ｄ、Ｊ=2 Ｈｚ、１ Ｈ）、8.08（ｓ、１ Ｈ）、8.10（ｄ、Ｊ=1 Ｈｚ、１ Ｈ）、8.85（ｓ、１ Ｈ）；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．０５分。

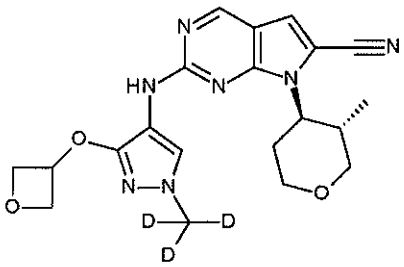
【０６９０】

実施例１５５及び実施例１５６：２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化４００】



及び



実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）（２３０ｍｇ）（実施例８３及び８４の工程４）及びＮ－（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１４３ｍｇ）（中間体２６）から、２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では２－（（１－（メチル－ｄ３）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）１９８ｍｇを得た。

【０６９１】

ラセミ混合物１８８ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体７３ｍｇ及び２番目に溶出する異性体７９ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、２

０μｍ、３５０ｘ７６ｍｍ；液相：（ヘプタン＋０．１　ＴＥＡ）３０／（エチルアルコール＋０．１　ＴＥＡ）７０；流量：４００ｍＬ／分）。

【０６９２】

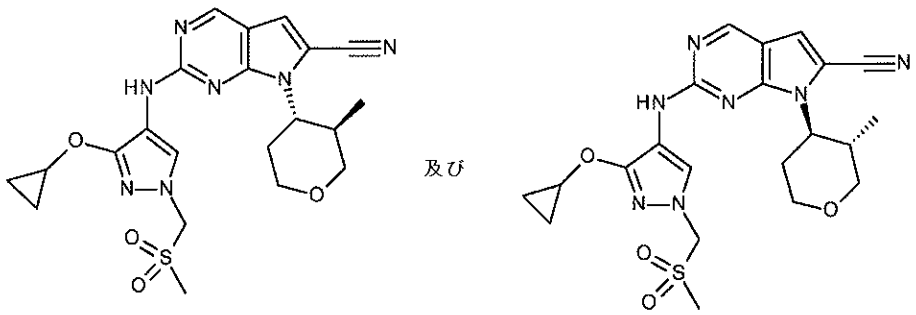
ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.85 (m、1 H)、2.68 (m、2 H)、3.08 - 3.20 (m、1 H)、3.46 - 3.59 (m、1 H)、3.96 (m、1 H)、4.01 - 4.10 (m、1 H)、4.18 - 4.38 (m、1 H)、4.48 - 4.68 (m、2 H)、4.71 - 4.92 (m、2 H)、5.32 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.81 (br s、1 H)、8.83 (s、1 H)、8.90 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分-実施例１５５（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.56 (d、J=7 Hz、3 H)、1.85 (br dd、J=12、3 Hz、1 H)、2.68 (m、2 H)、3.08 - 3.20 (m、1 H)、3.46 - 3.59 (m、1 H)、3.96 (dd、J=12、5 Hz、1 H)、4.01 - 4.10 (m、1 H)、4.18 - 4.38 (m、1 H)、4.48 - 4.68 (m、2 H)、4.71 - 4.92 (m、2 H)、5.32 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.81 (br s、1 H)、8.83 (br s、1 H)、8.90 (s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４１３［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．４１分-実施例１５６（絶対配置未知）。

【０６９３】

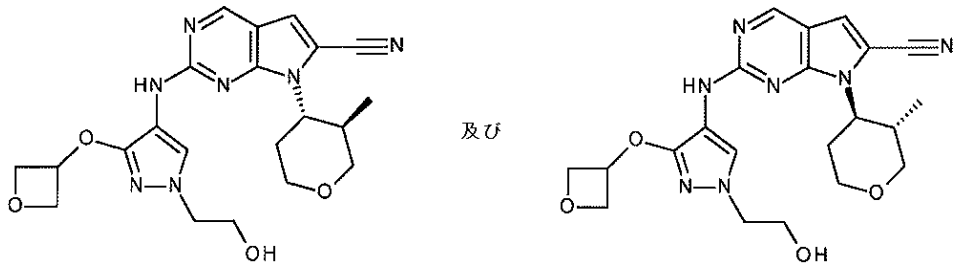
実施例１５７、実施例１５８及び実施例１５９：２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び　２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

【化４０１】



実施例９９における一般的手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）（１２５ｍｇ）（実施例８３及び８４の工程４）及びＮ－（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド（１０２ｍｇ）（中間体１６）から、２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルのラセミ混合物（本明細書では２－（（３－シクロプロポキシ－１－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）５１ｍｇを得た。

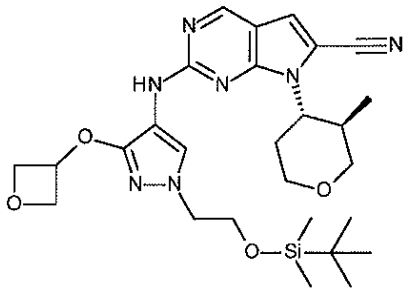
【０６９４】
1H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.54 (d、J=7 Hz、3 H)、0.63 - 0.82 (m、4 H)、1.82 (br d、J=9 Hz、1 H)、2.52 - 2.76 (m、2 H)、3.02 (s、3 H)、3.17 (br t、J=11 Hz、1 H)、3.54 (br t、J=12 Hz、1 H)、3.94 (dd、J=12、4 Hz、1 H)、4.03 (dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.08 - 4.19 (m、1 H)、4.27 - 4.48 (m、1 H)、5.53 (s、2 H)、7.49 (s、1 H)、8.08 (br s、1 H)、8.85 (s、1 H)、8.98 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｄ）ｍ／ｚ４７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．１４分－実施例１５７。
【０６９５】
ラセミ混合物４１ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体１１ｍｇ及び２番目に溶出する異性体９ｍｇを得た（条件：カラム　ｉ－ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－５、５μｍ、２５０ｘ３０ｍｍ；液相：エチルアルコール１００％；流量：４０ｍＬ／分）。
【０６９６】
ピーク１（第１の異性体）：1H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.54 (d、J=7 Hz、3 H)、0.62 - 0.77 (m、4 H)、1.82 (br dd、J=12、4 Hz、1 H)、2.51 - 2.74 (m 部分的に隠れている、2 H)、3.02 (s、3 H)、3.17 (br t、J=11 Hz、1 H)、3.54 (br t、J=12 Hz、1 H)、3.94 (dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.03 (br dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.08 - 4.17 (m、1 H)、4.25 - 4.50 (m、1 H)、5.53 (s、2 H)、7.49 (s、1 H)、8.08 (br s、1 H)、8.85 (s、1 H)、8.87 - 9.04 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分-実施例１５８　（絶対配置未知）
ピーク２（第２の異性体）：1H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.54 (d、J=7 Hz、3 H)、0.62 - 0.77 (m、4 H)、1.82 (br dd、J=12、4 Hz、1 H)、2.51 - 2.74 (m 部分的に隠れている、2 H)、3.02 (s、3 H)、3.17 (br t、J=11 Hz、1 H)、3.54 (br t、J=12 Hz、1 H)、3.94 (dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.03 (br dd、J=11、4 Hz、1 H)、4.08 - 4.17 (m、1 H)、4.25 - 4.50 (m、1 H)、5.53 (s、2 H)、7.49 (s、1 H)、8.08 (br s、1 H)、8.85 (s、1 H)、8.87 - 9.04 (m、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４７２［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．５１分-実施例１５９　（絶対配置未知）。
【０６９７】
実施例１６０及び実施例１６１：２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル
【化４０２】



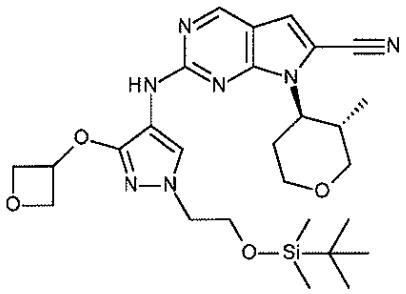
【０６９８】
工程１：２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－

（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化４０３】



及び

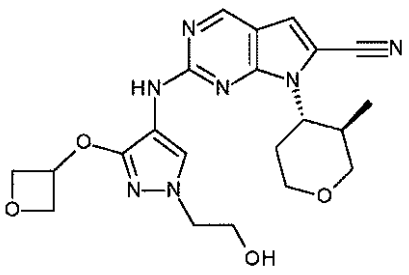


実施例１５１工程１における手順に従って、２－メチルスルホニル－７－［３－メチルテトラヒドロピラン－４－イル］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル（ラセミｔｒａｎｓ）（２００ｍｇ）（実施例８３及び８４の工程４）及びＮ－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ホルムアミド　（２１３ｍｇ）（中間体６０）から、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル２６６ｍｇを得た。ＭＳ（方法Ｅ）ｍ／ｚ５５４［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．７７分。

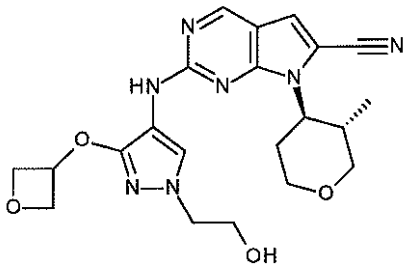
【０６９９】

工程２：２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルの製造

【化４０４】



及び



実施例１５１工程２における手順に従って、２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラ

ゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　２６６ｍｇから、２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル及び２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル　１８８ｍｇ（本明細書では２－（（１－（２－ヒドロキシエチル）－３－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－７－（ｔｒａｎｓ－３－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルと呼ばれる）を得た。

【０７００】

ラセミ混合物１７７ｍｇに対してキラル分離を行い、最初に溶出する異性体７８ｍｇ及び２番目に溶出する異性体８０ｍｇを得た（条件：カラムＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＹ、２０μｍ、２５０ｘ１００ｍｍ；液相：（ヘプタン＋０．１　ＴＥＡ）５０／（エチルアルコール＋０．１　ＴＥＡ）５０；流量：４００ｍＬ／分）。

【０７０１】

ピーク１（第１の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.80 - 1.88 (m、1 H)、2.45 - 2.55 (m隠れている、1 H)、2.60 - 2.74 (m隠れている、1 H)、3.10 - 3.18 (m、1 H)、3.47 - 3.56 (m、1 H)、3.65 - 3.73 (m、2 H)、3.92 - 3.98 (m、3 H)、4.00 - 4.08 (m、1 H)、4.20 - 4.43 (m、1 H)、4.54 - 4.62 (m、2 H)、4.76 - 4.86 (m、3 H)、5.33 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.91 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、8.89 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２９分-実施例１６０（絶対配置未知）

ピーク２（第２の異性体）：^{1}H NMR (400MHz、DMSO-d6) δ ppm 0.55 (d、J=7 Hz、3 H)、1.80 - 1.88 (m、1 H)、2.45 - 2.55 (m隠れている、1 H)、2.60 - 2.74 (m、1 H)、3.10 - 3.18 (m、1 H)、3.47 - 3.56 (m、1 H)、3.65 - 3.73 (m、2 H)、3.92 - 3.98 (m、3 H)、4.00 - 4.08 (m、1 H)、4.20 - 4.43 (m、1 H)、4.54 - 4.62 (m、2 H)、4.76 - 4.86 (m、3 H)、5.33 (quin、J=6 Hz、1 H)、7.47 (s、1 H)、7.91 (br s、1 H)、8.82 (s、1 H)、8.89 (br s、1 H)；ＭＳ（方法Ｂ）ｍ／ｚ４４０［Ｍ＋１］＋；ｔ＝１．２９分-実施例１６１（絶対配置未知）。

【０７０２】

薬理学

ＬＲＲＫ２キナーゼを阻害する化合物のインビトロでの効力は、以下に詳述される手順により決定され得る。

【０７０３】

ＬＲＲＫ２－Ｇ２０１９Ｓキナーゼ活性アッセイ：

活性の測定を、本明細書の以下に記載されるようなＬＲＲＫ２－Ｇ２０１９Ｓ（ヒト）キナーゼ活性アッセイを使用して行った。Ｌａｎｔｈａｓｃｒｅｅｎ（登録商標）技術（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して化合物の効力をインビトロで評価した。

【０７０４】

生物学的アッセイは、ＤＹＫＤＤＤＤＫ－タグ化全長ＬＲＲＫ２　Ｇ２０１９Ｓタンパ

ク質、ＬＲＲＫｔｉｄｅまたはＥＲＭと名付けられた蛍光性ペプチド基質（ＰｏｌｙＰｅｐｔｉｄｅ　Ｇｒｏｕｐにより供給されるＲＬＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲＱ）、ＡＴＰ基質、及び様々な濃度の試験化合物を必要とする。典型的な実験において、反応アッセイ緩衝液は、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ８．２、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、２．５ｍＭ　ＭｇＣｌ２、０．０５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ１００、０．１５％　ＢＳＡ及び１ｍＭ　ＤＴＴを含有する。アッセイの検出は、ＴＲ－ＦＲＥＴ緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で希釈された１ｎＭテルビウム標識抗ホスホ－ＬＲＲＫｔｉｄｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して行われる。

【０７０５】

Ｇｒｅｉｎｅｒ　ｓｍａｌｌ　ｖｏｌｕｍｅ（登録商標）３８４ウェルを用いて実験手順を行った。全長ＬＲＲＫ２　Ｇ２０１９Ｓ変異タンパク質の反応アッセイ緩衝液及び試験化合物の段階希釈との少なくとも３０分間室温でのプレインキュベーション工程によりアッセイを開始した。化合物の作業溶液を別のＧｒｅｉｎｅｒマイクロプレートにおいて調製した。

【０７０６】

反応アッセイ緩衝液で希釈されたＡＴＰ／ＬＲＲＫｔｉｄｅ基質混合物を加えてキナーゼ反応を開始した。反応混合物を少なくとも１０分間室温でインキュベートした（初期速度条件）。ＥＤＴＡを添加した検出緩衝液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）中で希釈されたテルビウム標識抗ホスホ－ＬＲＲＫｔｉｄｅを加えることにより反応を停止させた。プレートを少なくとも３０分間室温でインキュベートし、そしてＬａｎｔｈａＳｃｒｅｅｎ^{TM}を備えたＥｎｖｉｓｉｏｎ^{TM} マルチモードプレートリーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で読み取った。ＴＲ－ＦＲＥＴ　５２０：４９５ｎｍ発光比を計算し、そして４パラメーターロジスティック式に対する用量応答曲線フィッティングからＩＣ５０値を決定するために使用した。この試験におけるＬＲＲＫ２キナーゼに関する活性は、ＬＲＲＫ２活性の５０％を阻害する濃度（ｎＭ）（すなわちＩＣ５０）により示される。

【０７０７】

ＬＲＲＫ２　ＷＴアッセイ（アッセイＡ）：

ＬＲＲＫ２（ヒト）ＷＴのキナーゼ活性を、ＤＹＫＤＤＤＤＫ－タグ化全長ＬＲＲＫ２Ｇ２０１９Ｓの代わりにＤＹＤＤＤＤＫタグ化全長ＬＲＲＫ２野生型を使用すること、及び１．１ｍＭ　ＡＴＰの代わりにＷＴアッセイでは５００ｕＭ　ＡＴＰを使用することを除いて、上記のＬＲＲＫ２－Ｇ２０１９キナーゼ活性アッセイにおいて記載される方法と同じ方法に従って評価した。

【０７０８】

ＬＲＲＫ２　ＷＴアッセイ（アッセイＢ）：

ＬＲＲＫ２（ヒト）を、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ８．０、０．２ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．０１％　Ｂｒｉｊ－３５、１％（質量／体積）ＢＳＡ、５ｍＭ　ＤＴＴ、２５０μｍ　ＲＬＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲＱ、１０ｍＭ酢酸マグネシウム及び［８－３３Ｐ］－ＡＴＰ（必要に応じ特異的活性及び濃度）とともにインキュベートした。Ｍｇ／ＡＴＰ混合物を加えることにより反応を開始した。４０分間室温でインキュベートした後、リン酸を０．５％の濃度まで加えることにより反応を停止させた。次いでＰ３０フィラメント上に反応混合物１０μＬでスポットを付けて、０．４２５％リン酸中で４分間４回、そしてメタノール中で１回洗浄した後、乾燥してシンチレーション計数を行った。

【０７０９】

生物学的データ

以下の表（表ＩＶ）は、例となる化合物について上に記載されるように得られたＩＣ５０値を示す。

【０７１０】

【表１２－１】

表ＩＶ：

化合物/実施例	名称	LRRK2/G2019S IC50 (nM)	LRRK2 WT IC50 (nM)
1	2-[[3-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)オキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	6
2	2-[[1-メチル-3-[(3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[1-メチル-3-[(3R,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	5	5
3	2-[[1-メチル-3-[(3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[1-メチル-3-[(3R,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	4	5
4	2-[[1-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[1-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	1	1
5	2-[[1-[(1R)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[1-[(1S)-2,2-ジフルオロ-1-メチル-エチル]-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	5	4

【表１２－２】

6	2-((1-メチル-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	4	5
7	2-((1-メチル-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	2	2
8	2-[[1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	4	6
9	2-[[1-[2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	5
10	7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]-2-[[1-(オキセタン-3-イル)-3-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]-2-[[1-(オキセタン-3-イル)-3-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	1	1
11	7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]-2-[[1-(オキセタン-3-イル)-3-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]-2-[[1-(オキセタン-3-イル)-3-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エトキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	19	27

【表１２－３】

12	2-[[3-[(3S,4S)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[3-[(3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	6	8
13	2-[[3-[(3S,4S)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-[[3-[(3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	9	13
14	2-[[1-(メチルスルホニルメチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	2	2
15	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	7	7
16	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	3	4
17	2-((3-(((R)-1-アセチル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((S)-1-アセチル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロ	3	3

【表１２－４】

	ロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）		
18	2-((3-(((R)-1-アセチル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((S)-1-アセチル-2,2-ジメチルアゼチジン-3-イル)オキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	2	2
19	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	5
20	2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3	3
21	2-((1-メチル-3-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	1	1
22	2-((1-メチル-3-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	25	30
23	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	8	10

【表１２－５】

24	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R, 3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S, 3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	4	5
25	2-((3-イソプロポキシ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
26	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
27	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
28	2-((3-シクロプロポキシ-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3	3
29	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
30	2-((3-シクロプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3	5
31	2-((3-イソプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	2	2
32	2-((3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	7	7

【表１２－６】

33	2-((1-(メトキシメチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	9	14
34	2-((1-(メチルスルホニル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	7
35	2-((3-シクロプロポキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	6	4
36	2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
37	2-((1-シクロプロピル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	6	8
38	2-((1-エチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	6
39	2-[[1-(メトキシメチル)-3-[(trans)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	8	10
40	2-[[1-メチル-3-[(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-7-イル)オキシ]ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	1
41	2-((2-シクロプロポキシ-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	3	4

【表１２－７】

42	2-((3-イソプロポキシ-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	2	1
43	2-((3-シクロプロポキシ-1-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	2
44	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	191	196
45	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	35	46
46	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	413	489
47	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((cis)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	31	36
48	2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾ	NT	256*

【表１２－８】

	ール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の混合物の第１の異性体）		
49	2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の混合物の第２の異性体）	NT	274 *
50	2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の混合物の第１の異性体）	NT	7 *
51	2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4S)-4-メチルテトラヒドロ	NT	5 *

【表１２－９】

	フラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の混合物の第２の異性体）		
52	(R)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は((S)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	26 *
53	(R)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は((S)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	266 *
54	7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-2-((1-(オキセタン-3-イル)-3-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	27	61
55	2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	18	41
56	2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	4	7
57	2-((1-((S)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-((R)-1-シアノエチル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	27 *

【表１２－１０】

58	2-((1-(1-シアノエチル)-3-シクロプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	15 *
59	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-シクロプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	31 *
60	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	42 *
61	2-((3-シクロプロポキシ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	133 *
62	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	114 *
63	2-((3-イソプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	201 *
64	2-((3-シクロプロポキシ-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	135 *
65	2-((3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	187 *
66	2-((3-((R)-sec-ブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	119 *
67	2-((3-((S)-sec-ブトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	297 *

【表１２－１１】

68	2-((2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3,2-b]ピリジン-8-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	> 1000 *
69	7-((3R,4R)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-2-(((R)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-b]ピリジン-9-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	597 *
70	7-((trans)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	160	270
71	2-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)アミノ)-7-((trans)-4-メトキシテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	69	109
72	7-((cis)-4-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	83 *
73	7-((trans)-4-エチルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	11 *
74	2-((1-(2-シアノプロパン-2-イル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(オキセタン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	14	20
75	2-((3-イソプロポキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(オキセタン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	44 *
76	7-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[[1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[[1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	200	241

【表１２－１２】

77	7-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[[1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[[1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	21	34
78	7-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[(1-メチル-3-プロパン-2-イルオキシピラゾール-4-イル)アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル 又は 7-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[(1-メチル-3-プロパン-2-イルオキシピラゾール-4-イル)アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	64	79
79	7-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[(1-メチル-3-プロパン-2-イルオキシピラゾール-4-イル)アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル 又は 7-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]-2-[(1-メチル-3-プロパン-2-イルオキシピラゾール-4-イル)アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	6	9
80	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	20 *
81	(R)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(S)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	NT	183 *
82	(R)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(S)-2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	NT	104 *

【表１２－１３】

83	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	134 *
84	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	7 *
85	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	41 *
86	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	435 *
87	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-メチル-3-[(2S、3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-メチル-3-[(2R、3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	5	8
88	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-メチル-3-[(2S、3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-メチル-3-[(2R、3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	12	20

【表１２－１４】

89	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[3-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[3-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	5	9
90	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[3-[(2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[3-[(2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル]オキシ-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	8	16
91	7-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]-2-[[3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1-(メチル-d3)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	7	13
92	2-[[3-(シクロプロポキシ)-1-(メトキシメチル)ピラゾール-4-イル]アミノ]-7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	4	6
93	7-[(1S)-2-メトキシ-1-メチル-エチル]-2-[[1-(メチルスルホニルメチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	4	8
94	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	7 *
95	(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	16 *
96	2-((1-メチル-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	12 *
97	2-((1-メチル-3-((2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	12 *

【表１２－１５】

98	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル-5-d)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	NT	12 *
99	2-((3-(((R)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((3-(((S)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	36	34
100	2-((3-(((R)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((3-(((S)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	39	40
101	7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-(メチル-d3)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-(メチル-d3)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	34	40
102	7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-(メチル-d3)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-(メチル-d3)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	41	39
103	(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	31	35
104	cis-2-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	42	44

【表１２－１６】

105	trans-2-((1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-3-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	57	62
106	cis-2-((3-シクロプロポキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	55	70
107	trans-2-((3-シクロプロポキシ-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	81	90
108	2-((3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	10	10
109	2-((3-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	38	26
110	2-((3-(((S)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((R)-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	8	4
111	2-((1-(メチル-d3)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((1-(メチル-d3)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	22	17

【表１２－１７】

112	2-((1-(メチル-d3)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	16	13
113	2-((3-シクロプロポキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	27	27
114	2-((3-(((3S, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	28	20
115	2-((3-(((3S, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R, 4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	17	14
116	2-((3-(((3S, 4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R, 4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	50	43

【表１２－１８】

117	2-((3-(((3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	50	34
118	2-((3-(((S)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((R)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	29	14
119	2-((3-(((S)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((R)-2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	17	12
120	(S)-2-((3-((2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(R)-2-((3-((2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	179	173
121	(S)-2-((3-((2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(R)-2-((3-((2,2-ジメチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	181	133

【表１２－１９】

122	2-((3-シクロプロポキシ-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	222	153
123	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	187	125
124	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	148	91
125	2-((1-(メチル-d3)-3-(((2S,3R)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((1-(メチル-d3)-3-(((2R,3S)-2-メチルオキセタン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	221	149
126	(R)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	83	77
127	(R)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は(S)-2-((3-シクロプロポキシ-1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	183	144
128	2-((1-(1-メトキシプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	104	81

【表１２－２０】

129	7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	37	41
130	7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-2-((1-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	57	61
131	2-((3-((cis-4-ヒドロキシ-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	404	507
132	2-((3-(cis-3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル 又は 2-((3-(trans-3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	32	36
133	2-((3-(cis-3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(trans-3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	14	13
134	2-((3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	5	3

【表１２－２１】

135	2-((3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	39	43
136	2-((3-(((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	81	95
137	2-((3-(((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-(((3R,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	223	237
138	(S)-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	11	11
139	(S)-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	20	22
140	2-((3-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	16	11
141	2-((3-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-	54	44

【表１２－２２】

	メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）		
142	2-((3-(trans-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	5	3
143	2-((3-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	NT
144	2-((3-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4R)-4-メチルテトラヒドロフラン-3-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	NT
145	2-((3-(cis-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	38	42
146	2-((3-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	NT
147	2-((3-((1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	NT

【表１２－２３】

148	2-((3-(trans-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	7	6
149	2-((3-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	NT
150	2-((3-((1S,2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-((1R,2R)-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロブトキシ)-1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	NT
151	2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	27	31
152	2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	NT	NT
153	2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((S)-1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	NT	NT

【表１２－２４】

154	(S)-2-((2-シクロプロポキシ-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	1	2
155	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第１の異性体）	240	226
156	2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(メチル-d3)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	28	16
157	2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-(trans-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル	31	16
158	2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル (第１の異性体)	NT	NT
159	2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((3-シクロプロポキシ-1-((メチルスルホニル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル （第２の異性体）	NT	NT

【表１２－２５】

160	2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第１の異性体）	258	325
161	2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3R,4S)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル又は 2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(オキセタン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-7-((3S,4R)-3-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボニトリル（第２の異性体）	14	7

「＊」データはアッセイＢで得られた。

「ＮＴ」未試験。

【０７１１】

式Ｉの化合物及びその薬学的に許容しうる塩は、パーキンソン病、多発性硬化症、レビー小体認知症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される神経変性疾患を処置するための薬剤の製造のために使用され得る。

【０７１２】

その態様の１つによれば、本開示は、ＬＲＲＫ２キナーゼに関連する疾患又は障害を処置するための、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【０７１３】

その態様の１つによれば、本開示は、パーキンソン病、多発性硬化症、レビー小体認知症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺、及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される神経変性疾患を処置するための、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩に関する。

【０７１４】

その態様の別のものによれば、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、及び場合により、１つ又はそれ以上の薬学的に許容しうる賦形剤を含む医薬組成物に関する。いくつかの態様において、医薬組成物は、有効用量の少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、及び場合により少なくとも１つの薬学的に許容しうる賦形剤も含有する。

【０７１５】

いくつかの態様において、経口又は舌下投与のための医薬組成物、上記の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩は、単一投与形態で、１つ又はそれ以上の薬学的に許容しうる賦形剤との混合物として、上記の障害又は疾患の処置のために患者に投与され得る。

【０７１６】

例として、本開示に従う化合物の錠剤形態での単一投与形態は、以下の成分を含み得る

：

本明細書において開示される化合物　　５０．０ｍｇ
マンニトール　　２２３．７５ｍｇ
クロスカルメロースナトリウム　　６．０ｍｇ
コーンスターチ　　１５．０ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース　　２．２５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム　　３．０ｍｇ

【０７１７】

経口経路を介して、１日当たり投与される活性成分の用量は、１又はそれ以上の投薬摂取で０．１～２０ｍｇ／ｋｇの範囲に及び得る。

【０７１８】

通常のやり方に従って、各患者に適切な投薬量は、投与様式並びに該患者の体重及び応答に従って医師により決定される。

【０７１９】

その態様の別のものによれば、本開示はまた、有効用量の式（Ｉ）に従う化合物又はその薬学的に許容しうる塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、パーキンソン病、多発性硬化症、レビー小体認知症、ＨＩＶ誘導認知症、筋萎縮性側索硬化症、ピック病、進行性核上性麻痺及び前頭側頭型認知症からなる群から選択される神経変性疾患を処置するための方法に関する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/066231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 C07B59/00 A61K31/519 A61P25/16 A61P25/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07B A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/106771 A1 (SOUTHERN RES INST [US]) 22 June 2017 (2017-06-22) claims 1-20	1-20
A	US 2020/239474 A1 (CHOI HWAN GEUN [KR] ET AL) 30 July 2020 (2020-07-30) claims 1-8, 10; examples 3-5, 28-35, 38, 40, 62, 70, 128-132	1-20
A	WO 2020/149715 A1 (VORONOI CO LTD [KR]; VORONOIBIO CO LTD [KR]) 23 July 2020 (2020-07-23) claims 1-15	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 August 2022	02/09/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/066231

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017106771 A1	22-06-2017	AU 2016369584 A1	19-07-2018
		CN 108934162 A	04-12-2018
		EP 3389663 A1	24-10-2018
		JP 2018537502 A	20-12-2018
		US 2017174694 A1	22-06-2017
		US 2018339992 A1	29-11-2018
		WO 2017106771 A1	22-06-2017
US 2020239474 A1	30-07-2020	EP 3587422 A2	01-01-2020
		KR 20180097162 A	30-08-2018
		KR 20180132575 A	12-12-2018
		US 2020239474 A1	30-07-2020
		WO 2018155916 A2	30-08-2018
WO 2020149715 A1	23-07-2020	CA 3168211 A1	23-07-2020
		CN 113557237 A	26-10-2021
		EP 3915985 A1	01-12-2021
		JP 2022518723 A	16-03-2022
		KR 20200090637 A	29-07-2020
		US 2022064161 A1	03-03-2022
		WO 2020149715 A1	23-07-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/519*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ｃ０７Ｋ	*7/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
			Ｃ０７Ｋ	7/06		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＲＩＴＯＮ

２．ＢＲＩＪ

(72)発明者　ステファニー・デプレッツ
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント

(72)発明者　ローラン・デュボワ
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント

(72)発明者　ジョン・マコール
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４１．ケンブリッジ．ウォーター・ストリート４５０．サノフィ．パテント・デパートメント

(72)発明者　フレデリク・プチ
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント

(72)発明者　コリンヌ・テリエ
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント

(72)発明者　マーク・ビアンキオット
フランス国７５０１７パリ．アヴェニュ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ４６．サノフィ．パテント・デパートメント

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA22 ZA94 ZC41
4H045　AA10 AA30 BA10 BA15 BA41