

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6900491号
(P6900491)

(45) 発行日 令和3年7月7日 (2021.7.7)

(24) 登録日 令和3年6月18日 (2021.6.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/538 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 45 (全 244 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-535901 (P2019-535901)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月22日 (2017.12.22)
 (65) 公表番号 特表2020-503339 (P2020-503339A)
 (43) 公表日 令和2年1月30日 (2020.1.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/084569
 (87) 国際公開番号 W02018/122212
 (87) 国際公開日 平成30年7月5日 (2018.7.5)
 審査請求日 令和1年8月14日 (2019.8.14)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2016/112932
 (32) 優先日 平成28年12月29日 (2016.12.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (72) 発明者 ロメロ, エフ・アンソニー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
 05、プリズベン、ベイショア・ブールバ
 ード 3280

最終頁に続く

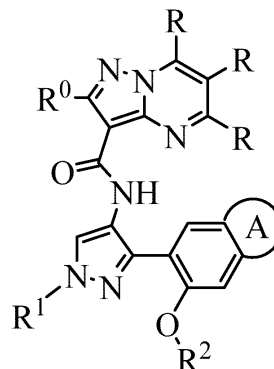
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジン化合物及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般構造 (I A) :

【化112】



(IA)

(式中、

Aは、6員芳香族基；5員又は6員複素環式基；及び5員又は6員シクロアルキル基からなる群から選択される縮合環であり；縮合環Aは、場合により1～5個のRⁿによって

置換されており；

Rは、独立して、水素；ハロゲン；シアノ； $-\text{NH}_2$ ；場合によりハロゲンで置換されている C_1-C_3 アルキル； C_2-C_3 アルケニル； C_2-C_3 アルキニル；及び $-\text{OR}^t$ からなる群から選択され；

R^0 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル、 C_2-C_3 アルキニル、 $-\text{NH}_2$ 、及び $-\text{OR}^t$ からなる群から選択され；

R^1 は、水素、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{SR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})(5\sim6\text{員ヘテロアリール基})$ 、又は $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})$ フェニルからなる群から選択され、 R^1 が水素ではないとき、 R^1 は、場合により、独立してハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{OR}^c$ 、及び $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^c\text{R}^d$ からなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

R^2 は、 $-\text{C}(\text{R}^3)_3$ （式中、 R^3 は、独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択される）であり；

R^a は、独立して、水素、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル基、3～10員複素環式基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、 R^a である任意の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び3～10員複素環式基は、場合により、1つ以上の基 R^e で置換されており；

R^b は、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルであり、該アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

R^c 及び R^d は、独立して、水素、3～6員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 R^c 及び R^d である任意の3～6員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_3 アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されているか；又は R^c 及び R^d は、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

各 R^e は、独立して、オキソ、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、ハロゲン、3～10員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、 R^e である任意の C_3-C_6 シクロアルキル基及び C_1-C_6 アルキルは、場合により、独立して $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、ハロゲン、3～10員複素環式基、オキソ、及びシアノからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており、 R^e である任意の3～10員複素環式基、及び R^e である C_3-C_6 シクロアルキル基又は C_1-C_6 アルキルにおいて置換している任意の3～10員複素環式基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NR}^h\text{R}^k$ 、3～6員複素環式基、並びに、場合により独立してハロゲン、オキソ、 $-\text{OR}^f$ 、及び $-\text{NR}^h\text{R}^k$ からなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

R^f 及び R^g は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、3～6員複素環式基

、及び C_3-C_6 シクロアルキル基からなる群から選択され、 R^f 及び R^g である任意の C_1-C_6 アルキル、3～6員複素環式基、及び C_3-C_6 シクロアルキル基は、場合により、1つ以上の R^m によって置換されており；

R^h 及び R^k は、それぞれ独立して、水素、並びに場合により独立してハロゲン、シアノ、3～6員複素環式基、及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されるか；又は R^h 及び R^k は、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-CF_3$ 、並びに場合により独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

10

各 R^m は、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_3-C_6 シクロアルキル基、ヒドロキシ、及び $NR^h R^k$ からなる群から選択され、 R^m である任意の C_3-C_6 シクロアルキル基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されており；

各 R^n は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、オキソ、ハロゲン、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})CN$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})OR^o$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})SR^o$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})NR^o R^p$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})OCF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})CF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})NO_2$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})C(O)R^o$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})C(O)OR^o$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})C(O)NR^o R^p$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})NR^o C(O)R^p$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})S(O)_{1-2}R^o$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})NR^o S(O)_{1-2}R^p$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})S(O)_{1-2}NR^o R^p$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ アルキル})(3\sim6 \text{ 員複素環式基})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})C(O)(3\sim6 \text{ 員複素環式基})$ 、又は $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})$ フェニルであり、各 R^n は、独立して、場合によりハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})OR^r$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})NR^r R^s$ によって置換されているか；又は2つの R^n が一緒になって $-O(CH_2)_{1-3}O-$ 若しくは $-(CH_2)_{1-3}O-(CH_2)_{1-3}-$ を形成し；

20

R^o は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル基、3～6員複素環式基、 $-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル基})C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-(3\sim6 \text{ 員複素環式基})C_1-C_6 \text{ アルキル}$ 、 $-C(O)(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル基})$ 、 $-C(O)(3\sim6 \text{ 員複素環式基})$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-NR^r R^s$ 、 $-C(O)NR^r R^s$ 、 $-NR^r C(O)R^s$ 、 $-S(O)_{1-2}R^r$ 、 $-NR^r S(O)_{1-2}R^s$ 、又は $-S(O)_{1-2}NR^r R^s$ であり、該アルキル、シクロアルキル基、及び複素環式基は、独立して、場合によりオキソ、 C_1-C_3 アルキル、 $-OR^r$ 、 $NR^r R^s$ 、 $-C(O)OR^r$ 、又はハロゲンによって置換されており；

30

R^p は、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルであり、該アルキルは、独立して、場合によりハロゲン又はオキソによって置換されているか；

40

あるいは R^o 及び R^p は、これらが結合している原子と共に、場合により、ハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている C_1-C_3 アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

R^r 及び R^s は、独立して、水素又は場合によりハロゲン若しくはオキソによって置換されている C_1-C_6 アルキルであるか；あるいは R^r 及び R^s は、これらが結合している原子と共に、場合により、ハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている C_1-C_3 アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

R^t は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、又は $-(C_0-C_3 \text{ アルキル})$ フェニルである）を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

50

【請求項 2】

A が、1～5 個の R^n で置換されており、各 R^n が、独立して、オキソ；シアノ； $C_1 - C_6$ アルキル； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)R^o$ （式中、 R^o は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は場合により $-(C_0 - C_3 \text{ アルキル})C(O)OR^r$ （式中、 R^r は、 $C_1 - C_6$ アルキルである）で置換されている 6 員複素環式基からなる群から選択される）； $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})OR^o$ （式中、 R^o は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである）； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OR^o$ （式中、 R^o は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである）； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})NR^oR^p$ （式中、各 R^o 及び R^p は、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）；及び $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NR^oR^p$ （式中、各 R^o 及び R^p は、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 3】

A が、6 員芳香族基である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

A が、5 員シクロアルキル基である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

A が、5 員複素環式基である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

前記 5 員複素環式基が、1～5 個の R^n で置換されており、 R^n が、場合によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 7】

前記 5 員複素環式基が、5 員ヘテロアリール基である、請求項 5 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

前記 5 員ヘテロアリール基が、1～5 個の R^n で置換されており、 R^n が、シアノ；非置換 $C_1 - C_6$ アルキル； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)OR^o$ （式中、 R^o は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである）； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)R^o$ （式中、 R^o は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は場合により $-(C_0 - C_3 \text{ アルキル})C(O)OR^r$ （式中、 R^r は、 $C_1 - C_6$ アルキルである）で置換されている 6 員複素環式基からなる群から選択される）；及び $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル})C(O)NR^oR^p$ （式中、各 R^o 及び R^p は、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）からなる群から選択される、請求項 7 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 9】

A が、6 員複素環式基である、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

前記 6 員複素環式基が、1～5 個の R^n で置換されており、 R^n が、オキソ；非置換 $C_1 - C_6$ アルキル；及び $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NR^oR^p$ （式中、各 R^o 及び R^p は、水素である）からなる群から選択されるか；又は 2 個の R^n が一緒になって $-(CH_2)_1 - 3 - O - (CH_2)_1 - 3 -$ を形成する、請求項 9 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 11】

前記 6 員複素環式基が、6 員ヘテロアリール基である、請求項 9 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

A が、フェニル、モルホリニル、チオフェニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、1H-ピラゾリル、シクロペンタニル、ピリジニル、1H-イミダゾリル、及びイソチアゾリル、オキサチエニル、及びジオキシニルからなる群から選択される縮合環であり、これらはそれぞれ場合により 1～5 個の R^n で置換

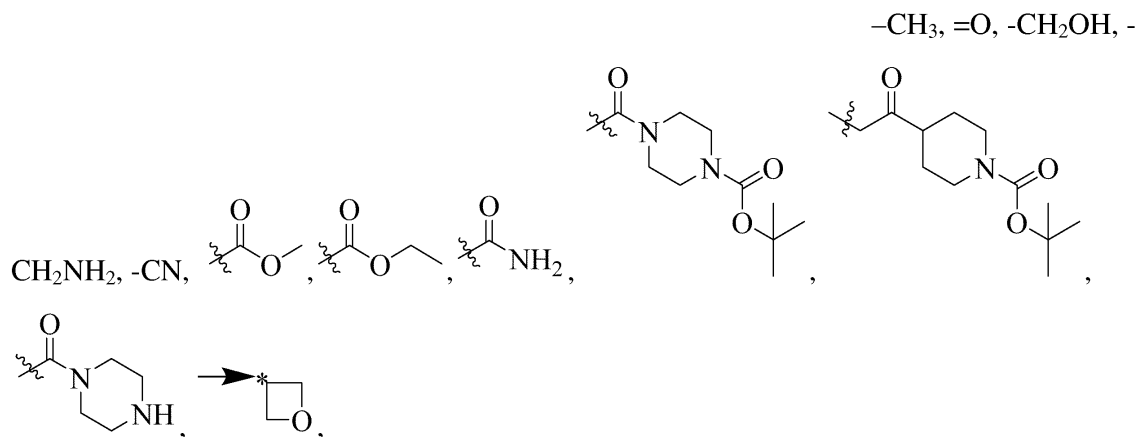
50

されている、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 3】

各 R^n が、独立して、

【化 1 1 3】



10

及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 2 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 4】

R^0 が、水素又は -NH₂ である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 5】

R^1 が、水素又は - (C₀ - C₃ アルキル) R^a (式中、 R^a は、場合により置換されている C₁ - C₆ アルキルである) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 6】

R^1 が、- (C₀ - C₃ アルキル) R^a であり、 R^a が、
 場合により 1 つ以上の R^e で置換されている 3 ~ 10 員複素環式基であって、 R^e が、
 C₁ - C₆ アルキル、-OR_f、及びオキソの中から選択される複素環式基；又は
 5 員複素環式基若しくは 6 員複素環式基で置換されている C₁ - C₆ アルキルであって、
 該 5 員複素環式基若しくは該 6 員複素環式基が、場合により、C₁ - C₆ アルキル、ヒ
 ドロキシル、若しくはオキソのうちの 1 つ以上で置換されている C₁ - C₆ アルキル
 のうちの 1 つである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得
 る塩。

30

【請求項 1 7】

R^1 が、- (C₀ - C₃ アルキル) CN である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 1 8】

R^1 が、- (C₀ - C₃ アルキル) C (O) NR^a R^b (式中、 R^a 及び R^b は、それ
 ぞれ独立して、水素又は C₁ - C₆ アルキルである) である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか
 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 1 9】

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、メチル、又はエチルである、請求項 1 8 記
 載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 0】

R^1 が、- (C₀ - C₄ アルキル) OR^a (式中、 R^a は、水素である) である、請求
 項 1 ~ 1 4 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2 1】

R^1 が、- (C₁ - C₆ アルキル) C (O) OR^a (式中、 R^a は、C₁ - C₆ アルキ

50

ルである)である、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項22】

R^1 が、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)R^a$ (式中、 R^a は、ヒドロキシ、5員複素環式基、及び6員複素環式基からなる群から選択される)である、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項23】

R^1 が、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})C(O)R^a$ (式中、 R^a は、ヒドロキシ及び6員複素環式基からなる群から選択される)である、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項24】

R^1 が、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル})C(O)R^a$ であり、 R^a が、4員複素環式基、5員複素環式基、又は6員複素環式基であり、該5員複素環式基又は6員複素環式基が、場合により R^e で置換されており、 R^e が、ヒドロキシ；ハロゲン；オキソ；5員又は6員複素環式基；場合により5員若しくは6員複素環式基、又は $-C(O)NR^fR^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される)で置換されている C_1-C_6 アルキル； $-NR^fR^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、これらは、場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい)； $-C(O)R^f$ (式中、 R^f は、水素又は C_1-C_6 アルキルである)；及び $-C(O)OR^f$ (式中、 R^f は、 C_1-C_6 アルキルである)からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項25】

R^1 が、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})C(O)R^a$ であり、 R^a が、6員複素環式基であり、該6員複素環式基が、場合により R^e で置換されており、 R^e が、ヒドロキシ；オキソ；6員複素環式基；場合により6員複素環式基又は $-C(O)NR^fR^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される)で置換されている C_1-C_3 アルキル； $-NR^fR^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、これらは、場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい)； $-C(O)R^f$ (式中、 R^f は水素又は C_1-C_6 アルキルである)；及び $-C(O)OR^f$ (式中、 R^f は、水素又は C_1-C_6 アルキルである)からなる群から選択される、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項26】

前記 R^e 基が、前記 $-NR^fR^g$ であり、 R^f 及び R^g のそれぞれが、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、これらは、場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい、請求項25記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項27】

前記 R^e 基が、前記 $-NR^fR^g$ であり、 R^f 及び R^g のそれぞれが、独立して、水素及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、これらは、場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい、請求項25記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項28】

前記 R^e 基が、前記 $-C(O)OR^f$ であり、前記 R^f 基が、水素及び C_1-C_4 アルキルからなる群から選択される、請求項25記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項29】

前記 R^e 基が、6員複素環式基で置換されている C_1-C_3 アルキルである、請求項25記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

50

【請求項 30】

前記 R^e 基が、 $-C(O)NR^fR^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される) で置換されている $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 25 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 31】

R^1 が、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NR^aR^b$ (式中、 R^a は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び 5 員又は 6 員複素環式基からなる群から選択され、 R^b は、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 32】

10

R^1 が、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})NR^aR^b$ (式中、 R^a は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、及び 5 員複素環式基からなる群から選択され、 R^b は、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 33】

R^1 が、場合により $C_1 - C_6$ アルキル及びオキシのうちの 1 つ以上で置換されている $C_4 - C_6$ 員複素環式基である、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 34】

R^1 が、4 員複素環式基又は 6 員複素環式基であり、前記 4 員複素環式基又は前記 6 員複素環式基が、場合により、 $C_1 - C_3$ アルキルで置換されている、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 35】

R^1 が、水素、メチル、エチル、

[illegible]

【請求項 36】

【請求項 37】

【請求項 38】

各Rが、独立して、水素； $-NH_2$ ；及び場合によりハロゲンで置換されている C_{1-3} アルキルからなる群から選択される、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項39】

各Rが、水素である、請求項1～14のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項40】

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

2- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] 酢酸；

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1- [2- [4- (モルホリノメチル) -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1- (3-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2-オキソ-2- (1-ピペリジル) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

メチル 5- (ジフルオロメトキシ) -6- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート；

メチル 2- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾチオフェン-6-イル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセタート；

tert-ブチル 4- [5- (ジフルオロメトキシ) -6- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシラート；

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2- (ピペラジン-1-カルボニル) ベンゾチオフェン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [1- (2-アミノエチル) -3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) クロマン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

tert-ブチル 4- [2- [6- (ジフルオロメトキシ) -5- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] インダゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン-1-カルボキシラート；

メチル 2- [3- [2-シアノ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾチオフェン-6-イル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセタート；

tert-ブチル 4- [5- (ジフルオロメトキシ) -6- [1-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシラート；

N- [5- [6- (ジフルオロメトキシ) -1H-インダゾール-5-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (5-メトキシ-2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (2-カルバモイル-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (2-シアノ-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) インダン-5-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (6-メトキシインダン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (3-メトキシ-2-ナフチル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (7-メトキシ-6-イソキノリル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (5-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (6-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [5- (6-メトキシベンゾチオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- (5-メトキシベンゾチオフェン-6-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

エチル 6-メトキシ-5- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [2- (アミノメチル) -6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ

10

20

30

40

50

－2H－1，4－ベンゾチアジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾロ
[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－2－メチル－3－オキソ－4H－1，4－
ベンゾチアジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピ
リミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3－オキソ－4H－1，4－ベンゾオキサ
ジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－
3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3－メチル－3，4－ジヒドロ－2H－1
，4－ベンゾチアジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－
a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

10

N－[3－[(3S)－6－(ジフルオロメトキシ)－3－メチル－3，4－ジヒドロ
－2H－1，4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾ
ロ[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[(3R)－6－(ジフルオロメトキシ)－3－メチル－3，4－ジヒドロ
－2H－1，4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル]ピラゾ
ロ[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
オキサジン－7－イル]－1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－
2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3－
カルボキサミド；

20

N－[1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－2－オキソ－エチ
ル]－3－[(2S)－6－(ジフルオロメトキシ)－2－メチル－3，4－ジヒドロ－
2H－1，4－ベンゾチアジン－7－イル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－
a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－2－オキソ－エチ
ル]－3－[(2R)－6－(ジフルオロメトキシ)－2－メチル－3，4－ジヒドロ－
2H－1，4－ベンゾチアジン－7－イル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－
a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
オキサジン－7－イル]－1－[2－(4－モルホリノ－1－ピペリジル)－2－オキソ
－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサ
ミド；

30

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
オキサジン－7－イル]－1－[2－(4－ヒドロキシ－1－ピペリジル)－2－オキソ
－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサ
ミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
オキサジン－7－イル]－1－[2－(3，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル)
－2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3
－カルボキサミド；

40

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－(3，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル)－
2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3－
カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－オキソ－2－(1－ピペリジル)エチル]ピラゾール
－4－イル]ピラゾロ[1，5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3，4－ジヒドロ－2H－1，4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－(4－ヒドロキシ－1－ピペリジル)－2－オキソ－

50

エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-(5-メトキシベンゾチオフェン-6-イル)-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-シアノ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-シアノ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-オキソ-2-(4-オキソ-1-ピペリジル)エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[1-[2-[4-[2-シアノエチル(メチル)アミノ]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-[4-[1-シアノシクロプロピル)メチルアミノ]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1- [2- (4-ホルミルピペラジン-1-イル) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1- [2- [4- [2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピペラジン-1-イル] - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル 4- [2- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセチル] ピペラジン-1-カルボキシラート;

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1- (2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エチル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [[(2R) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [[(2R) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール-5-イル] - 1- (1-メチル-3-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール-5-イル] - 1- [(1-メチルピロリジン-2-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール-5-イル] - 1- [[(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 1H-インダゾール-5-イル] - 1- [[(2R) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

30

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [2- [[(3R) - テトラヒドロフラン-3-イル] アミノ] エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [2- (メチルアミノ) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [1- (2-アミノエチル) - 3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

40

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [2- (メチルアミノ) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ

50

オキサジン-7-イル] - 1 - (オキセタン-3-イル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1 - (2-モルホリノエチル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1 - [(1-メチル-4-ピペリジル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [3 - (ジフルオロメトキシ) - 2-ナフチル] - 1-エチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] - 1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (ピペラジン-1-カルボニル) ベンゾチオフェン-6-イル] - 1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

メチル 2 - [3 - [2-カルバモイル-5 - (ジフルオロメトキシ) ベンゾチオフェン-6-イル] - 4 - (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセタート;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

30

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1 - [2-オキソ-2 - (1-ピペリジル) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1 - [2 - (3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

40

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] - 1 - [2-オキソ-2 - (1-ピペリジル) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N - [3 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

50

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 2, 2-ジメチル- 3, 4-ジヒドロ- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 H-ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - [2- (3, 6-ジヒドロ- 2 H-ピリジン- 1-イル) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - [2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [7- (ジフルオロメトキシ) - 3, 3-ジメチル- 4-オキソクロマン- 6-イル] - 1 H-ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾオキサジン- 7-イル] - 1 - [2- (メチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - [2- (メチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [(2 R) - 6- (ジフルオロメトキシ) - 2-メチル- 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾオキサジン- 7-イル] - 1 H-ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ- 1, 4-ベンゾオキサチン- 7-イル] - 1 - [2- (メチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 2, 3-ジヒドロ- 1, 4-ベンゾオキサチン- 7-イル] - 1 - [2- (ジメチルアミノ) - 2-オキソ-エチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾオキサジン- 7-イル] - 1 - [(2 R) - 2-ヒドロキシブチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾオキサジン- 7-イル] - 1 - [(2 S) - 2-ヒドロキシブチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾオキサジン- 7-イル] - 1 - (オキサゾール- 2-イルメチル) ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - (オキサゾール- 2-イルメチル) ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - (1-メチル- 2-オキソ-ピロリジン- 3-イル) ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - [(1-メチルテトラゾール- 5-イル) メチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) - 3, 4-ジヒドロ- 2 H- 1, 4-ベンゾチアジン- 7-イル] - 1 - [(2-メチルテトラゾール- 5-イル) メチル] ピラゾール- 4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン- 3-カルボキサミド;

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) - 1, 2-ベンゾチアゾール- 6-イル] -

10

20

30

40

50

1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2- [エチル (メチル) アミノ] -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [(1-メチルトリアゾール-4-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(3-メチルトリアゾール-4-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(1-メチルテトラゾール-5-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(2-メチルテトラゾール-5-イル) メチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [1- [2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] -3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

30

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル] -1- (オキセタン-3-イル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [1- (シアノメチル) -3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- (2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

40

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -1, 2-ベンゾチアゾール-5-イル] -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [1- (シアノメチル) -3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- (2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) スピロ [2, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾ

50

キサジン-3, 3'-オキセタン]-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]
ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-
-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾ
ロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1,
4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1,
5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキ
シン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-
3-カルボキサミド;

10

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサ
チン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン
-3-カルボキサミド;

N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル]-
1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1, 2-ベンゾチアゾール-5-イル]-
1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド
;及び

20

イソプロピル 3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-
-ベンゾオキサジン-7-イル]-4-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カル
ボニルアミノ) ピラゾール-1-カルボキシラート

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項41】

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ
オキサジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾ
ール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ
オキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミ
ジン-3-カルボキサミド;

30

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ
チアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジ
ン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジ
ン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3
-カルボキサミド;

N-[3-(5-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル)-1H-ピラゾ
ール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-
a]ピリミジン-3-カルボキサミド;

40

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1, 4-
ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピ
リミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサ
ジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a]ピリミジン-
3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,
4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-

50

a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [(3S)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [(3R)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2-オキソ-2-(1-ピペリジル) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- (オキセタン-3-イル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；及び

N- [3- [6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項42】

請求項1～41のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項43】

炎症性疾患を処置する医薬を調製するための、請求項1～41のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【請求項44】

炎症性疾患の処置において使用するための、請求項1～41のいずれか記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項45】

前記炎症性疾患が、喘息である、請求項43記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、全体が参照により本明細書に組み入れられる2016年12月29日出願の国際出願第PCT/CN2016/112932号に対する優先権の利益を主張する。

【0002】

10

20

30

40

50

技術分野

本発明の技術分野は、J A K 1等のヤヌスキナーゼの低分子阻害剤に加えて、これら化合物を含有する組成物、及びJ A Kキナーゼの阻害に応答する病態に罹患している患者の診断又は処置を含むがこれらに限定されない使用の方法に関する。

【0003】

背景技術

サイトカイン経路は、炎症及び免疫の多くの局面を含む、広範囲にわたる生物学的機能を媒介する。J A K 1、J A K 2、J A K 3、及びT Y K 2を含むヤヌスキナーゼ（J A K）は、I型及びII型のサイトカイン受容体に会合し、サイトカインのシグナル伝達を制御する細胞質プロテインキナーゼである。サイトカインと同種受容体との結合は、受容体に結合しているJ A Kの活性化を誘発し、このことは、シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）タンパク質のJ A Kによって媒介されるチロシンリン酸化、最終的には、特定の遺伝子セットの転写活性化につながる（Schindler et al., 2007, J. Biol. Chem. 282: 20059-63）。J A K 1、J A K 2、及びT Y K 2は、広いパターンの遺伝子発現を示すが、J A K 3の発現は白血球に限定される。サイトカイン受容体は、典型的にはヘテロダイマーとして機能し、その結果、通常1種を超えるJ A Kキナーゼが、サイトカイン受容体複合体と会合する。様々なサイトカイン受容体複合体と会合する特異的J A Kが、多くの場合遺伝学的研究を通して決定され、他の実験的証拠によって裏付けられている。J A K酵素の阻害の例示的な処置上の利点は、例えば、国際公開公報第2013/014567号において論じられている。

【0004】

J A K 1は、初めは新規キナーゼのスクリーニングにおいて同定された（Wilks A.F., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:1603-1607）。遺伝学的及び生化学的な研究によって、J A K 1が、I型インターフェロン（例えば、I F Nアルファ）、II型インターフェロン（例えば、I F Nガンマ）、並びにI L-2及びI L-6のサイトカイン受容体複合体と機能的に関連し、物理的に会合することが示されている（Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131）。J A K 1ノックアウトマウスは、L I F受容体のシグナル伝達が欠損しているため周産期に死亡する（Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131）。J A K 1ノックアウトマウスに由来する組織の特性評価により、I F N、I L-10、I L-2/I L-4、及びI L-6の経路におけるこのキナーゼの重要な役割が立証された。I L-6経路を標的とするヒト化モノクローナル抗体（トシリズマブ）は、中～重度の関節リウマチの処置について欧州委員会によって承認されている（Scheinecker et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:273-274）。

【0005】

C D 4 T細胞は、I L-4、I L-9、及びI L-13を含む、肺におけるT H 2サイトカインの生成を通して、喘息の発病機序において重要な役割を果たしている（Cohn et al., 2004, Annu. Rev. Immunol. 22:789-815）。I L-4及びI L-13は、粘液産生の増大、好酸球の肺への動員、及びIgE産生の増大を誘導する（Kasaian et al., 2008, Biochem. Pharmacol. 76(2): 147-155）。I L-9は、肥満細胞の活性化を引き起こすので、喘息の症状を悪化させる（Kearley et al., 2011, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 183(7): 865-875）。I L-4 R α鎖は、J A K 1を活性化し、共通ガンマ鎖又はI L-13 R α 1鎖と組み合わされると、各々I L-4又はI L-13に結合する（Pernis et al., 2002, J. Clin. Invest. 109(10):1279-1283）。共通ガンマ鎖はまた、I L-9 R αと組み合わされてI L-9と結合することもでき、I L-9 R αもまたJ A K 1を活性化する（Demoulin et al., 1996, Mol. Cell Biol. 16(9):4710-4716）。共通ガンマ鎖はJ A K 3を活性化するが、J A K 1がJ A K 3よりも優位であり、共通ガンマ鎖を通じたシグナル伝達を不活化するには、J A K 3の活性にもかかわらず、J A K 1を阻害すれば十分であることが示されている（Haan et al., 2011, Chem. Biol. 18(3):314-323）。

前臨床肺炎モデルにおいて、JAK/STATシグナル伝達経路をブロックすることによりIL-4、IL-13、及びIL-9のシグナル伝達を阻害すると、喘息の症状を軽減することができる (Mathew et al., 2001, J. Exp. Med. 193(9): 1087-1096; Kudlacz et al., 2008, Eur. J. Pharmacol. 582(1-3): 154-161)。

【0006】

生化学的及び遺伝学的な研究によって、JAK2と、単鎖 (例えば、EPO)、IL-3、及びインターフェロングammaサイトカイン受容体ファミリーとの関連が示されている (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Levy et al., 2005, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 3:651-662; O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131)。このことと一致して、JAK2ノックアウトマウスは貧血で死亡する (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131)。JAK2におけるキナーゼ活性化突然変異 (例えば、JAK2 V617F) は、ヒトの骨髄増殖性障害と関連している。

10

【0007】

JAK3は、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、及びIL-21のサイトカイン受容体複合体に存在する、ガンマ共通サイトカイン受容体鎖と排他的に会合する。JAK3は、リンパ球様細胞の発生及び増殖にとって重要であり、JAK3における突然変異は、重症複合免疫不全 (SCID) をもたらす (O'Shea et al., 2002, Cell, 109 (suppl.): S121-S131)。JAK3及びJAK3媒介経路は、リンパ球の制御におけるその役割に基づいて、免疫抑制性適応症 (例えば、移植拒絶反応及び関節リウマチ) の標的となっている (Baslund et al., 2005, Arthritis & Rheumatism 52:2686-2692; Chang elian et al., 2003, Science 302: 875-878)。

20

【0008】

TYK2は、I型インターフェロン (例えば、IFNアルファ)、IL-6、IL-10、IL-12、及びIL-23のサイトカイン受容体複合体と会合する (Kisseleva et al., 2002, Gene 285:1-24; Watford, W.T. & O'Shea, J.J., 2006, Immunity 25:695-97)。このことと一致して、TYK2欠損ヒトに由来する初代細胞は、I型インターフェロン、IL-6、IL-10、IL-12、及びIL-23のシグナル伝達が欠損している。IL-12及びIL-23サイトカインの共有p40サブユニットを標的とする完全ヒトモノクローナル抗体 (ウステキスマブ) が、中～重度の尋常性乾癬の処置について欧州委員会によって承認されている (Krueger et al., 2007, N. Engl. J. Med. 356:580-92; Reich et al., 2009, Nat. Rev. Drug Discov. 8:355-356)。更に、IL-12及びIL-23の経路を標的とする抗体は、クローン病の処置について治験が行われた (Mannon et al., 2004, N. Engl. J. Med. 351:2069-79)。

30

【0009】

当技術分野では、上記のもの等の、JAKキナーゼによって媒介される病態の更なる処置又は代替処置が必要とされている。

【0010】

発明の概要

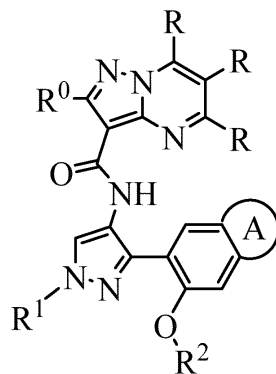
1つ以上のJAKキナーゼを阻害するピラゾロピリドミン含有化合物が本明細書に提供される。

40

【0011】

したがって、本発明の一態様は、一般構造 (IA) :

【化 1】



(IA)

10

(式中、

Aは、6員芳香族基；5員又は6員複素環式基；及び5員又は6員シクロアルキル基からなる群から選択される縮合環であり；縮合環Aは、場合により1～5個のRⁿによって置換されており；

Rは、独立して、水素；ハロゲン；シアノ；-NH₂；場合によりハロゲンで置換されているC₁-C₃アルキル；C₂-C₃アルケニル；C₂-C₃アルキニル；及び-OR^tからなる群から選択され；

20

R⁰は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルケニル、C₂-C₃アルキニル、-NH₂、及び-OR^tからなる群から選択され；

R¹は、水素、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、-(C₀-C₃アルキル)CN、-(C₀-C₄アルキル)OR^a、-(C₀-C₃アルキル)R^a、-(C₀-C₃アルキル)SR^a、-(C₀-C₆アルキル)NR^aR^b、-(C₀-C₃アルキル)OCF₃、-(C₀-C₃アルキル)CF₃、-(C₀-C₃アルキル)NO₂、-(C₀-C₆アルキル)C(O)R^a、-(C₀-C₆アルキル)C(O)OR^a、-(C₀-C₃アルキル)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₃アルキル)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₃アルキル)S(O)₁₋₂R^a、-(C₀-C₃アルキル)NR^aS(O)₁₋₂R^b、-(C₀-C₃アルキル)S(O)₁₋₂NR^aR^b、-(C₀-C₆アルキル)(5～6員ヘテロアリール基)、又は-(C₀-C₆アルキル)フェニルからなる群から選択され、R¹が水素ではないとき、R¹は、場合により、独立してハロゲン、C₁-C₆アルキル、オキソ、-CF₃、-(C₀-C₃アルキル)OR^c、及び-(C₀-C₃アルキル)NR^cR^dからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

30

R²は、-C(R³)₃（式中、R³は、独立して、水素及びハロゲンからなる群から選択される）であり；

R^aは、独立して、水素、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル基、3～10員複素環式基、-C(O)R^c、-C(O)OR^c、-C(O)NR^cR^d、-NR^cC(O)R^d、-S(O)₁₋₂R^c、-NR^cS(O)₁₋₂R^d、又は-S(O)₁₋₂NR^cR^dであり、R^aである任意のC₃-C₆シクロアルキル基及び3～10員複素環式基は、場合により、1つ以上の基R^eで置換されており；

40

R^bは、独立して、水素又はC₁-C₃アルキルであり、該アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

R^c及びR^dは、独立して、水素、3～6員複素環式基、C₃-C₆シクロアルキル基、及びC₁-C₃アルキルからなる群から選択され、R^c及びR^dである任意の3～6員複素環式基、C₃-C₆シクロアルキル基、及びC₁-C₃アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されてい

50

るか；又は R^c 及び R^d は、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、オキソ、 $-CF_3$ 、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

各 R^e は、独立して、オキソ、 $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)R^f$ 、ハロゲン、3～10員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、 R^e である任意の C_3-C_6 シクロアルキル基及び C_1-C_6 アルキルは、場合により、独立して $-OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、ハロゲン、3～10員複素環式基、オキソ、及びシアノからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており、 R^e である任意の3～10員複素環式基、及び R^e である C_3-C_6 シクロアルキル基又は C_1-C_6 アルキルにおいて置換している任意の3～10員複素環式基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、 $-CF_3$ 、 $-NR^hR^k$ 、3～6員複素環式基、並びに場合により独立してハロゲン、オキソ、 $-OR^f$ 、及び $-NR^hR^k$ からなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており；

10

R^f 及び R^g は、それぞれ独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、3～6員複素環式基、及び C_3-C_6 シクロアルキル基からなる群から選択され、 R^f 及び R^g である任意の C_1-C_6 アルキル、3～6員複素環式基、及び C_3-C_6 シクロアルキル基は、場合により、1つ以上の R^m によって置換されており；

R^h 及び R^k は、それぞれ独立して、水素、並びに場合により独立してハロゲン、シアノ、3～6員複素環式基、及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択されるか；又は R^h 及び R^k は、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、シアノ、オキソ、 $-CF_3$ 、並びに場合により独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

20

各 R^m は、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、 C_3-C_6 シクロアルキル基、ヒドロキシ、及び NR^hR^k からなる群から選択され、 R^m である任意の C_3-C_6 シクロアルキル基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されており；

30

各 R^n は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、オキソ、ハロゲン、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})CN$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})OR^o$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})SR^o$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})NR^oR^p$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})OCF_3$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})CF_3$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})NO_2$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)R^o$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)OR^o$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)NR^oR^p$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})NR^oC(O)R^p$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})S(O)_{1-2}R^o$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})NR^oS(O)_{1-2}R^p$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})S(O)_{1-2}NR^oR^p$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_0-C_6\text{アルキル})(3\sim6\text{員複素環式基})$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})C(O)(3\sim6\text{員複素環式基})$ 、又は $-(C_0-C_3\text{アルキル})$ フェニルであり、各 R^n は、独立して、場合によりハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})OR^r$ 、 $-(C_0-C_3\text{アルキル})NR^rR^s$ によって置換されているか；又は2つの R^n が一緒になって $-O(CH_2)_{1-3}O-$ 若しくは $-(CH_2)_{1-3}O-(CH_2)_{1-3}-$ を形成し；

40

R^o は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル基、3～6員複素環式基、 $-(C_3-C_6\text{シクロアルキル基})C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $-(3\sim6\text{員複素環式基})C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $-C(O)(C_3-C_6\text{シクロアルキル基})$ 、 $-C(O)(3\sim6\text{員複素環式基})$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-C(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rC(O)R^s$

50

、 $-S(O)_{1-2}R^r$ 、 $-NR^rS(O)_{1-2}R^s$ 、又は $-S(O)_{1-2}NR^rR^s$ であり、該アルキル、シクロアルキル基、及び複素環式基は、独立して、場合によりオキソ、 C_1-C_3 アルキル、 $-OR^r$ 、 NR^rR^s 、 $-C(O)OR^r$ 、又はハロゲンによって置換されており；

R^p は、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルであり、該アルキルは、独立して、場合によりハロゲン又はオキソによって置換されているか；

あるいは R^o 及び R^p は、これらが結合している原子と共に、場合により、ハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている C_1-C_3 アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

R^r 及び R^s は、独立して、水素又は場合によりハロゲン若しくはオキソによって置換されている C_1-C_6 アルキルであるか；あるいは R^r 及び R^s は、これらが結合している原子と共に、場合により、ハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている C_1-C_3 アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成し；

R^t は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、又は $-(C_0-C_3$ アルキル)フェニルである)
を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む。

【0012】

本発明の他の一つの態様は、一般構造 (IA) を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物である。

【0013】

本発明の更に他の一つの態様は、処置における、一般構造 (IA) を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用である。

【0014】

本発明の更に他の一つの態様は、処置上有効な量の一般構造 (IA) を有する化合物又はその薬学的に許容し得る塩を患者に投与することを含む、該患者におけるヤヌスキナーゼ活性の阻害に応答する疾患又は病態を予防、治療、又はその重篤度を低減する方法である。

【0015】

本発明の実施態様の詳細な説明
定義

「ハロゲン」又は「ハロ」とは、F、Cl、Br、又はIを指す。これらは、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードと称される場合もある。更に、「ハロアルキル」等の用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。

【0016】

用語「アルキル」とは、飽和の直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは、場合により置換されていてもよい。一例では、アルキルラジカルは、1～18個の炭素原子である(C_1-C_{18})。他の例では、アルキルラジカルは、 C_0-C_6 、 C_0-C_5 、 C_0-C_3 、 C_1-C_{12} 、 C_1-C_{10} 、 C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_5 、 C_1-C_4 、又は C_1-C_3 である。 C_0 アルキルは、結合を指す。アルキル基の例は、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH$

10

20

30

40

50

$_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ヘプチル、及び1-オクチルを含む。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているアルキル」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 COOH 、 CO_2CH_3 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、 SO_2 、フェニル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、及びピリミジニルのうちの1~4例を含み、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1~4例によって置換されていてもよい。

10

【0017】

用語「アルケニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルケニルラジカルは、場合により置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有するラジカルを含む。一例では、アルケニルラジカルは、2~18個の炭素原子である(C_2-C_{18})。他の例では、アルケニルラジカルは、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_{10} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、又は C_2-C_3 である。例は、エチニル又はビニル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、プロパー1-エニル($-\text{CH}=\text{CHCH}_3$)、プロパー2-エニル($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、2-メチルプロパー1-エニル、ブター1-エニル、ブター2-エニル、ブター3-エニル、ブター1,3-ジエニル、2-メチルブター1,3-ジエニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、及びヘキサ-1,3-ジエニルを含むが、これらに限定されない。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているアルケニル」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 COOH 、 CO_2CH_3 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、 SO_2 、フェニル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、及びピリミジニルのうちの1~4例を含み、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1~4例によって置換されていてもよい。

20

30

【0018】

用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち、炭素-炭素三重結合を有する直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、アルキニルラジカルは、場合により置換されていてもよい。一例では、アルキニルラジカルは、2~18個の炭素原子である(C_2-C_{18})。他の例では、アルキニルラジカルは、 C_2-C_{12} 、 C_2-C_{10} 、 C_2-C_8 、 C_2-C_6 、又は C_2-C_3 である。例は、エチニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロパー1-イニル($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$)、プロパー2-イニル(プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、ブター1-イニル、ブター2-イニル、及びブター3-イニルを含むが、これらに限定されない。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているアルキニル」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 COOH 、 CO_2CH_3 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、

40

50

プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、SO₂、フェニル、ピペリジニル (piperidinyl)、ピペリジニル (piperiziny)、及びピリミジニルのうちの1～4例を含み、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1～4例によって置換されていてもよい。

【0019】

「アルキレン」とは、親アルカンの同じ又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導される、2つの一価ラジカル中心を有する飽和、分枝鎖又は直鎖の炭化水素基を指す。一例では、二価アルキレン基は、1～18個の炭素原子を有する(C₁—C₁₈)。他の例では、二価アルキレン基は、C₀—C₆、C₀—C₅、C₀—C₃、C₁—C₁₂、C₁—C₁₀、C₁—C₈、C₁—C₆、C₁—C₅、C₁—C₄、又はC₁—C₃である。基C₀アルキレンは、結合を指す。アルキレン基の例は、メチレン(—CH₂—)、1, 1-エチル(—CH(CH₃)—)、(1, 2-エチル(—CH₂CH₂—)、1, 1-プロピル(—CH(CH₂CH₃)—)、2, 2-プロピル(—C(CH₃)₂—)、1, 2-プロピル(—CH(CH₃)CH₂—)、1, 3-プロピル(—CH₂CH₂CH₂—)、1, 1-ジメチルエタ-1, 2-イル(—C(CH₃)₂CH₂—)、1, 4-ブチル(—CH₂CH₂CH₂CH₂—)等を含む。

【0020】

用語「ヘテロアルキル」は、指定の数の炭素原子、又は指定されていない場合は18個以下の炭素原子と、O、N、Si、及びSからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子とからなる直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指し、該窒素及び硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。幾つかの実施態様では、ヘテロ原子は、O、N、及びSから選択され、該窒素及び硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、アルキル基が分子の残部に結合している位置(例えば、—O—CH₂—CH₃)を含む、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。例は、—CH₂—CH₂—O—CH₃、—CH₂—CH₂—NH—CH₃、—CH₂—CH₂—N(CH₃)—CH₃、—CH₂—S—CH₂—CH₃、—S(O)—CH₃、—CH₂—CH₂—S(O)₂—CH₃、—Si(CH₃)₃、及び—CH₂—CH=N—OCH₃を含む。例えば、—CH₂—NH—OCH₃及び—CH₂—O—Si(CH₃)₃等のように、2個以下のヘテロ原子が連続していてもよい。ヘテロアルキル基は、場合により置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているヘテロアルキル」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、SO₂、フェニル、ピペリジニル (piperidinyl)、ピペリジニル (piperiziny)、及びピリミジニルのうちの1～4例を含み、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1～4例によって置換されていてもよい。

【0021】

「アミノ」は、場合により置換されている、一級(すなわち、—NH₂)、二級(すなわち、—NRH)、三級(すなわち、—NRR)、及び四級(すなわち、—N(+)RRR)アミンを意味し、式中、各Rは、同じであるか又は異なり、アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリルから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクリル基は、本明細書に定義される通りである。具体的な二級及び三級アミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラールキルアミン、及びジアラールキルアミンであり、アルキル及びアリール部分は、場合により置換されていてもよい。具体的な二級及び三級のアミンは、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルア

10

20

30

40

50

ミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、及びジイソプロピルアミンである。幾つかの実施態様では、四級アミンのR基は、それぞれ独立して、場合により置換されているアルキル基である。

【0022】

「アリール」とは、1個以上の基に縮合しているかどうかにかかわらず、指定の数の炭素原子を有するか、又は数が指定されていない場合は14個以下の炭素原子を有する、炭素環式芳香族基を指す。一例は、6～14個の炭素原子を有するアリール基を含む。別の例は、6～10個の炭素原子を有するアリール基を含む。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル等を含む（例えば、Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13th ed. Table 7-2 [1985]を参照）。具体的なアリールは、フェニルである。置換フェニル又は置換アリールは、1個、2個、3個、4個、又は5個の置換基、例えば1～2個、1～3個、又は1～4個の置換基（例えば、本明細書において指定される基から選択されるもの（「場合により置換されている」の定義を参照）、例えば、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、SO₂、フェニル、ピペリジニル（piperidinyl）、ピペリジニル（piperizinyll）、及びピリミジニル等）で置換されているフェニル基又はアリール基を意味し、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1～4例によって置換されていてもよい。用語「置換フェニル」の例は、モノー又はジ（ハロ）フェニル基、例えば、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、4-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3, 4-ジブロモフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル等；モノー又はジ（ヒドロキシ）フェニル基、例えば、4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2, 4-ジヒドロキシフェニル、これらの保護ヒドロキシ誘導体等；ニトロフェニル基、例えば、3-又は4-ニトロフェニル；シアノフェニル基、例えば、4-シアノフェニル；モノー又はジ（アルキル）フェニル基、例えば、4-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-（イソプロピル）フェニル、4-エチルフェニル、3-（n-プロピル）フェニル等；モノ又はジ（アルコキシ）フェニル基、例えば、3, 4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-（イソプロポキシ）フェニル、4-（tert-ブトキシ）フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；モノー若しくはジカルボキシフェニル又は（保護カルボキシ）フェニル基、例えば、4-カルボキシフェニル、モノー若しくはジ（ヒドロキシメチル）フェニル、又は（保護ヒドロキシメチル）フェニル、例えば、3-（保護ヒドロキシメチル）フェニル又は3, 4-ジ（ヒドロキシメチル）フェニル；モノー若しくはジ（アミノメチル）フェニル又は（保護アミノメチル）フェニル、例えば、2-（アミノメチル）フェニル又は2, 4-（保護アミノメチル）フェニル；あるいは、モノー又はジ（N-（メチルスルホニルアミノ））フェニル、例えば、3-（N-メチルスルホニルアミノ）フェニルを含む。また、用語「置換フェニル」は、置換基が異なる二置換フェニル基、例えば、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル、2-クロロ-5-ジフルオロメトキシ等に加えて、置換基が異なる三置換フェニル基、例えば、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ、及び置換基が異なる四置換フェニル基、例えば、3-メトキシ-4-ベンジ

10

20

30

40

50

ルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノを表す。幾つかの実施態様では、フェニル等のアリールの置換基は、アミドを含む。例えば、アリール（例えば、フェニル）置換基は、 $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$ であってよく、式中、 R' 及び R'' は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換 C_1-C_6 アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 アルキル；非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 ヘテロアルキル；非置換 C_6-C_{10} アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_6-C_{10} アリール；非置換3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール、又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル）；及びハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール、又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル）を含む基を指すか；あるいは、 R' 及び R'' は、窒素原子と一緒にあって、環原子が場合によりN、O、又はSで置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ で置換されている3員、4員、5員、6員又は7員環を形成してもよい。

【0023】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の飽和又は部分不飽和炭化水素環基を指し、シクロアルキル基は、場合により本明細書に記載される1個以上の置換基で独立して置換されていてもよい。一例では、シクロアルキル基は、3～12個の炭素原子である（ C_3-C_{12} ）。他の例では、シクロアルキルは、 C_3-C_8 、 C_3-C_{10} 、又は C_5-C_{10} である。他の例では、シクロアルキル基は、単環として、 C_3-C_8 、 C_3-C_6 、又は C_5-C_6 である。別の例では、シクロアルキル基は、二環として、 C_7-C_{12} である。別の例では、シクロアルキル基は、スピロ系として、 C_5-C_{12} である。単環式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、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、過重水素化シクロヘキシル、1-シクロヘキサー1-エニル、1-シクロヘキサー2-エニル、1-シクロヘキサー3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、及びシクロドデシルを含む。7～12個の環原子を有する二環式シクロアルキルの例示的な配置は、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、又は[6, 6]の環系を含むが、これらに限定されない。例示的な架橋二環式シクロアルキルは、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、及びビスクロ[3. 2. 2]ノナンを含むが、これらに限定されない。スピロシクロアルキルの例は、スピロ[2. 2]ペンタン、スピロ[2. 3]ヘキサン、スピロ[2. 4]ヘプタン、スピロ[2. 5]オクタン、及びスピロ[4. 5]デカンを含む。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているシクロアルキル」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $C(O)CH_3$ 、 $COOH$ 、 CO_2CH_3 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、 SO_2 、フェニル、ピペリジニル(piperidinyl)、ピペリジニル(piperizinyl)、及びピリミジニルのうちの1～4例を含み、これらのアルキル、アリール、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1～4例によって置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、シクロアルキルの置換基は、アミドを含む。例えば、シクロアルキル置換基は、 $-(C$

H₂)₀₋₄ CONR'R' 'であってよく、式中、R' 及び R' ' は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換 C₁-C₆ アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁-C₆ アルキル、非置換 C₁-C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR'R' ' によって置換されている C₁-C₆ アルキル；非置換 C₁-C₆ ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁-C₆ アルキル、非置換 C₁-C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR'R' ' によって置換されている C₁-C₆ ヘテロアルキル；非置換 C₆-C₁₀ アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁-C₆ アルキル、非置換 C₁-C₆ アルコキシ、又は NR'R' ' によって置換されている C₆-C₁₀ アリール；非置換 3~11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員ヘテロアリール、又は O、N、及び S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 4~11 員ヘテロシクロアルキル）；及びハロゲン、OH、CN、非置換 C₁-C₆ アルキル、非置換 C₁-C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR'R' ' によって置換されている 3~11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 5~6 員ヘテロアリール、又は O、N、及び S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する 4~11 員ヘテロシクロアルキル）を含む基を指すか；あるいは、R' 及び R' ' は、窒素原子と一緒にあって、環原子が場合により N、O、又は S で置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換 C₁-C₆ アルキル、非置換 C₁-C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR'R' ' で置換されている 3 員、4 員、5 員、6 員又は 7 員環を形成してもよい。

【0024】

「グアニジン」又は「グアニジニル」は、基-NH-C(NH)-NHR（式中、R は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、該アルキル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリル基は、本明細書に定義する通りである）を意味する。具体的なグアニジンは、基-NH-C(NH)-NH₂ である。

【0025】

「複素環式基」、「複素環式」、「複素環」、「ヘテロシクリル」、又は「ヘテロシクロ」は、互換的に用いられ、環原子が炭素であり、かつ環又は環系中の少なくとも 1 個の原子が、窒素、硫黄、又は酸素から選択されるヘテロ原子である、3~20 個の環原子を有し、単環式、二環式、三環式、又はスピロの、飽和又は不飽和で、芳香族（ヘテロアリール）又は非芳香族（例えば、ヘテロシクロアルキル）の任意の環系を指す。環系の任意の環原子がヘテロ原子である場合、分子の残部への該環系の結合点にかかわらず、その系は複素環である。一例では、ヘテロシクリルは、3~11 個の環原子（「員」）を含み、環原子が炭素であり、環又は環系中の少なくとも 1 個の原子が、窒素、硫黄、又は酸素から選択されるヘテロ原子である、単環、二環、三環、及びスピロ環系を含む。一例では、ヘテロシクリルは、1~4 個のヘテロ原子を含む。一例では、ヘテロシクリルは、1~3 個のヘテロ原子を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、又は酸素から選択される 1~2 個、1~3 個、又は 1~4 個のヘテロ原子を有する 3~7 員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄、又は酸素から選択される 1~2 個、1~3 個、又は 1~4 個のヘテロ原子を有する 4~6 員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3 員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、4 員の単環を含む。別の例では、ヘテロシクリルは、5~6 員の単環、例えば、5~6 員ヘテロアリールを含む。別の例では、ヘテロシクリルは、3~11 員ヘテロシクロアルキル、例えば、4~11 員ヘテロシクロアルキルを含む。幾つかの実施態様では、ヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 個の窒素を含む。一例では、ヘテロシクリル基は、0~3 個の二重結合を含む。任意の窒素又は硫黄のヘテロ原子は、場合により酸化されていてもよく（例えば、NO、SO、SO₂）、任意の窒素ヘテロ原子は、場合により四級化されていてもよい（例えば、[NR₄]⁺Cl⁻、[NR₄]⁺OH⁻）。複素環の例は、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3-ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペ

リジニル、ピペラジニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1, 4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、1, 1-ジオキソイソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ [2H] インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] イミダゾリル、1, 6-ジヒドロイミダゾール [4, 5-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、チアジニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン-2, 4-ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニル、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、6-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニル、アザビシクロ [2. 2. 2] ヘキサニル、2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、8-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザスピロ [3. 5] ノナニル、アザスピロ [2. 5] オクタニル、アザスピロ [4. 5] デカニル、1-アザスピロ [4. 5] デカン-2-オニル、アザスピロ [5. 5] ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニルである。硫黄又は酸素原子と1~3個の窒素原子とを含有する5員複素環の例は、チアゾリル (チアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イルN-オキシドを含む)、チアジアゾリル (1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル及び1, 2, 4-チアジアゾール-5-イルを含む)、オキサゾリル (例えば、オキサゾール-2-イル)、及びオキサジアゾリル (例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル及び1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) である。2~4個の窒素原子を含有する5員複素環の例は、イミダゾリル、例えば、イミダゾール-2-イル; トリアゾリル、例えば、1, 3, 4-トリアゾール-5-イル; 1, 2, 3-トリアゾール-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、及びテトラゾリル、例えば、1H-テトラゾール-5-イルを含む。ベンゾ縮合5員複素環の例は、ベンズオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イル、及びベンズイミダゾール-2-イルである。1~3個の窒素原子及び任意に硫黄又は酸素原子を含有する6員複素環の例は、例えば、ピリジル、例えば、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イル; ピリミジル、例えば、ピリミド-2-イル及びピリミド-4-イル; トリアジニル、例えば、1, 3, 4-トリアジン-2-イル及び1, 3, 5-トリアジン-4-イル; ピリダジニル、具体的には、ピリダジン-3-イル、及びピラジニルである。ピリジンN-オキシド及びピリダジンN-オキシド、並びにピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル、及び1, 3, 4-トリアジン-2-イル基は、複素環基の他の例である。複素環は、場合により置換されていてもよい。例えば、「場合により置換されている複素環」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NO₂、N₃、C(O)CH₃、COOH、CO₂CH₃、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、オキソ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、SO₂、フェニル、

10

20

30

40

50

ピペリジニル (piperidinyl)、ピペリジニル (piperizinyl)、及びピリミジニルのうちの1～4例を含み、これらのアルキル、アリール、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの1～4例によって置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル等の複素環式基の置換基は、アミドを含む。例えば、複素環（例えば、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル）の置換基は、 $-(CH_2)_{0-4}CONR'R''$ であってよく、式中、 R' 及び R'' は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換 C_1-C_6 アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 アルキル；非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 ヘテロアルキル；非置換 C_6-C_{10} アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_6-C_{10} アリール；非置換 3～11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリール、又は O、N、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 4～11 員ヘテロシクロアルキル）；並びにハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている 3～11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員ヘテロアリール、又は O、N、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 4～11 員ヘテロシクロアルキル）を含む基を指すか；あるいは、 R' 及び R'' は、窒素原子と一緒に、環原子が場合により N、O、又は S で置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ で置換されている 3 員、4 員、5 員、6 員、又は 7 員環を形成してもよい。

【0026】

「ヘテロアリール」とは、少なくとも 1 個の環が、窒素、酸素、及び硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含有する 5 員又は 6 員の芳香環である、任意の単環式、二環式、又は三環式の環系を指し、一例の実施態様では、少なくとも 1 個のヘテロ原子が窒素である。例えば、Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed.) 13th ed. Table 7-2 [1985] を参照。上記ヘテロアリール環のいずれかがアリール環に縮合しており、該アリール環又は該ヘテロアリール環が分子の残部に結合している任意の二環式基も、この定義に含まれる。一実施態様では、ヘテロアリールは、1 個以上の環原子が窒素、硫黄、又は酸素である、5～6 員単環式芳香族基を含む。ヘテロアリール基の例は、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル、イミダゾール [1, 2-a] ピリミジニル、及びブリニルに加えて、ベンゾ縮合誘導体、例えば、ベンズオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、及びインドリルを含む。ヘテロアリール基は、場合により置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、「場合により置換されているヘテロアリール」の置換基は、F、Cl、Br、I、OH、SH、CN、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 N_3 、 $C(O)CH_3$ 、 $COOH$ 、 CO_2CH_3 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、スルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ、SO、 SO_2 、フェニル、ピペリジニル (piperidinyl)、ピペリジニル (piperizinyl)、及びピリミジニルのうちの 1～4 例を含み、これらのアルキル、フェニル、及び複素環式の部分は、場合により、例えば、この同じリストから選択される置換基のうちの 1～4 例によって置換されていてもよい。幾つかの実施態様では、ヘテロアリールの置換基は、アミドを含む。例えば、ヘテロアリール置換基は、 $-(CH_2)_{0-4}CO$

NR' R'' であってよく、式中、R' 及び R'' は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換 C₁ - C₆ アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁ - C₆ アルキル、非置換 C₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR' R'' によって置換されている C₁ - C₆ アルキル；非置換 C₁ - C₆ ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁ - C₆ アルキル、非置換 C₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR' R'' によって置換されている C₁ - C₆ ヘテロアルキル；非置換 C₆ - C₁₀ アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換 C₁ - C₆ アルキル、非置換 C₁ - C₆ アルコキシ、又は NR' R'' によって置換されている C₆ - C₁₀ アリール；非置換 3 ~ 11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール又は O、N、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル）；並びにハロゲン、OH、CN、非置換 C₁ - C₆ アルキル、非置換 C₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR' R'' によって置換されている 3 ~ 11 員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール又は O、N、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル）を含む基を指すか；あるいは、R' 及び R'' は、窒素原子と一緒に、環原子が場合により N、O、又は S で置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換 C₁ - C₆ アルキル、非置換 C₁ - C₆ アルコキシ、オキソ、又は NR' R'' で置換されている 3 員、4 員、5 員、6 員、又は 7 員環を形成してもよい。

10

【0027】

20

具体的な実施態様では、ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル基の炭素原子で結合する。一例として、炭素で結合しているヘテロシクリル基は、ピリジン環の 2 位、3 位、4 位、5 位、若しくは 6 位、ピリダジン環の 3 位、4 位、5 位、若しくは 6 位、ピリミジン環の 2 位、4 位、5 位、若しくは 6 位、ピラジン環の 2 位、3 位、5 位、若しくは 6 位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、若しくはテトラヒドロピロール環の 2 位、3 位、4 位、若しくは 5 位、オキサゾール、イミダゾール、若しくはチアゾールの環 2 位、4 位、若しくは 5 位、イソキサゾール、ピラゾール、若しくはイソチアゾールの環の 3 位、4 位、若しくは 5 位、アジリジン環の 2 位若しくは 3 位、アゼチジン環の 2 位、3 位、若しくは 4 位、キノリン環の 2 位、3 位、4 位、5 位、6 位、7 位、若しくは 8 位、又はイソキノリン環の 1 位、3 位、4 位、5 位、6 位、7 位、若しくは 8 位における結合配置を含む。

30

【0028】

特定の実施態様では、ヘテロシクリル基は、N で結合している。一例として、窒素で結合しているヘテロシクリル又はヘテロアリールの基は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの 1 位、イソインドール又はイソインドリンの 2 位、モルホリンの 4 位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの 9 位における結合配置を含む。

【0029】

40

用語「アルコキシ」とは、式 -OR（式中、R は、本明細書に定義されるアルキルである）によって表される直鎖又は分枝鎖の一価ラジカルを指す。アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、モノー、ジー、及びトリフルオロメトキシ、並びにシクロプロポキシを含む。

【0030】

「アシル」は、式 -C(O)-R（式中、R は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、該アルキル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、本明細書に定義する通りである）によって表されるカルボニル含有置換基を意味する。アシル基は、アルカノイル（例えば、アセチル）、アロイル（例えば、ベンゾイル）、及びヘテロアロイル（例えば、ピリジノイル）を含む。

50

【0031】

「場合により置換されている」とは、特に指定しない限り、基が、置換されていなくてもよく、その基について列挙される置換基のうちの1個以上（例えば、0個、1個、2個、3個、4個、若しくは5個以上、又はこの中で導き出し得る任意の範囲）（該置換基は、同じであっても異なってもよい）によって置換されていてもよいことを意味する。一実施態様では、場合により置換されている基は、1個の置換基を有する。別の実施態様では、場合により置換されている基は、2個の置換基を有する。別の実施態様では、場合により置換されている基は、3個の置換基を有する。別の実施態様では、場合により置換されている基は、4個の置換基を有する。別の実施態様では、場合により置換されている基は、5個の置換基を有する。

10

【0032】

単独、又は別の置換基（例えば、アルコキシ）の一部としてのアルキルラジカルについての、また同じく各々単独、又は別の置換基の一部としての、アルキレニル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルについての、任意の置換基は、ゼロ～ $(2m' + 1)$ （ m' は、このようなラジカル中の炭素原子の総数である）の範囲の数の様々な基、例えば、本明細書に記載するもの、更に、ハロゲン；オキソ；CN；NO； N_3 ； $-OR'$ ；ペルフルオロ $-C_1-C_4$ アルコキシ；非置換 C_3-C_7 シクロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_3-C_7 シクロアルキル；非置換 C_6-C_{10} アリール（例えば、フェニル）；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_6-C_{10} アリール；非置換3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール、又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル）；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル）； $NR'R''$ ； SR' ； $SiR'R''R'''$ ； $OC(O)R'$ ； $C(O)R'$ ； CO_2R' ； $CONR'R''$ ； $OC(O)NR'R''$ ； $NR'R''C(O)R'$ ； $NR'R''C(O)NR'R''$ ； $NR'R''C(O)_2R'$ ； $S(O)_2NR'R''$ ； $NR'S(O)_2R''$ ； $NR'R''S(O)_2NR'R''$ ；アミジニル；グアニジニル； $(CH_2)_{1-4}OR'$ ； $(CH_2)_{1-4}NR'R''$ ； $(CH_2)_{1-4}SR'$ ； $-(CH_2)_{1-4}-SiR'R''R'''$ ； $-(CH_2)_{1-4}-OC(O)R'$ ； $-(CH_2)_{1-4}-C(O)R'$ ； $-(CH_2)_{1-4}-CO_2R'$ ；及び $-(CH_2)_{1-4}-CONR'R''$ 、又はこれらの組み合わせからなる群から選択されるものであってよい。 R' 、 R'' 、及び R''' は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換 C_1-C_6 アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 アルキル；非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_1-C_6 ヘテロアルキル；非置換 C_6-C_{10} アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、又は $NR'R''$ によって置換されている C_6-C_{10} アリール；非置換3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール、又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル）；及びハロゲン、OH、CN、非置換 C_1-C_6 アルキル、非置換 C_1-C_6 アルコキシ、オキソ、又は $NR'R''$ によって置換されている3～11員ヘテロシクリル（例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール、又はO、N、及びSから選択される1～4

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル)を含む基を指す。R'及びR''が同じ窒素原子に結合しているとき、これらはその窒素原子と一緒にあって、環原子が場合によりN、O、又はSで置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''で置換されている3員、4員、5員、6員、又は7員環を形成してもよい。例えば、—NR'R''は、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むことを意味する。

【0033】

同様に、アリール及びヘテロアリール基の任意の置換基も様々である。幾つかの実施態様では、アリール及びヘテロアリール基の置換基は、ゼロ～(2m'+1)(m'は、このようなラジカル中の炭素原子の総数である)の範囲の数で、ハロゲン；CN；NO；N₃；—OR'；ペルフルオロ—C₁—C₄アルコキシ；非置換C₃—C₇シクロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されているC₃—C₇シクロアルキル；非置換C₆—C₁₀アリール(例えば、フェニル)；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、又はNR'R''によって置換されているC₆—C₁₀アリール；非置換3～11員ヘテロシクリル(例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル)；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されている3～11員ヘテロシクリル(例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル)；—NR'R''；—SR'；—SiR'R'R''；—OC(O)R'；—C(O)R'；—CO₂R'；—CONR'R''；—OC(O)NR'R''；—NR'R'C(O)R'；—NR'R'C(O)NR'R''；—NR'R'C(O)₂R'；—S(O)₂R'；—S(O)₂NR'R''；—NR'S(O)₂R''；—NR'R'S(O)₂NR'R''；アミジニル；グアニジニル；—(CH₂)₁₋₄—OR'；—(CH₂)₁₋₄—NR'R''；—(CH₂)₁₋₄—SR'；—(CH₂)₁₋₄—SiR'R'R''；—(CH₂)₁₋₄—OC(O)R'；—(CH₂)₁₋₄—C(O)R'；—(CH₂)₁₋₄—CO₂R'；及び—(CH₂)₁₋₄—CONR'R''、又はこれらの組み合わせからなる群から選択される。R'、R''、及びR'''は、それぞれ独立して、例えば、水素；非置換C₁—C₆アルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されているC₁—C₆アルキル；非置換C₁—C₆ヘテロアルキル；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されているC₁—C₆ヘテロアルキル；非置換C₆—C₁₀アリール；ハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されているC₆—C₁₀アリール；非置換3～11員ヘテロシクリル(例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル)；及びハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''によって置換されている3～11員ヘテロシクリル(例えば、O、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～6員ヘテロアリール又はO、N、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4～11員ヘテロシクロアルキル)を含む基を指す。R'及びR''が同じ窒素原子に結合しているとき、これらはその窒素原子と一緒にあって、環原子が場合によりN、O、又はSで置換されており、環が場合によりハロゲン、OH、CN、非置換C₁—C₆アルキル、非置換C₁—C₆アルコキシ、オキソ、又はNR'R''で置換されている3員、4員、5員、6員、又は7員環を形成してもよい。例えば、—NR'R''は、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルを含むことを意味する。

10

20

30

40

50

【0034】

用語「オキソ」は、 $=O$ 又は $(=O)_2$ を指す。

【0035】

用語「シアノ」又は「ニトリル」は、 $-C \equiv N$ 又は $-CN$ を指す。

【0036】

本明細書で使用する時、化学構造において結合と交差する波線

【化2】

“”

10

は、該化学構造において波状結合が接続されている原子の、分子の残部又は分子の断片の残部への結合点を示す。幾つかの実施態様では、アスタリスクと一緒に矢印が、結合点を示すために波線のように用いられる。幾つかの実施態様では、官能基、例えば、環状構造は、別の官能基、例えば、別の環状構造にスピロ結合し得る。このような実施態様では、スピロ構造における2つの環状構造間の結合点である原子（すなわち、2つの環状構造間で共有されている原子）には、アスタリスクと一緒に矢印で印がつけられる。

【0037】

特定の実施態様では、二価基は、特定の結合配置なしで一般的に記載される。特に指定しない限り、一般的な記載は、両方の結合配置を含むことを意味すると理解される。例えば、基 $R^1 - R^2 - R^3$ において、基 R^2 が $-CH_2C(O)-$ と記載されている場合、特に指定しない限り、この基は、 $R^1 - CH_2C(O) - R^3$ としても $R^1 - C(O)CH_2 - R^3$ としても結合し得ると理解される。

20

【0038】

語句「薬学的に許容し得る」とは、必要に応じて動物、例えばヒト等に投与したとき、副作用、アレルギー反応、又は他の有害反応を生じさせない分子実体及び組成物を指す。

【0039】

本発明の化合物は、塩、例えば薬学的に許容し得る塩の形態であってよい。「薬学的に許容し得る塩」は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容し得る酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的な効果及び特性を保持し、かつ生物学的にも又は他の点でも望ましくないことのない塩を指し、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等）並びに有機酸（ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボニン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式、カルボン酸及びスルホン酸という有機酸のクラスから選択され得るもの）と共に形成される。

30

【0040】

「薬学的に許容し得る塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等の無機塩基に由来するものを含む。具体的な塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩である。薬学的に許容し得る有機非毒性塩基に由来する塩は、一級、二級、及び三級のアミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、並びに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン (piperazine)、ピペリジン (piperidine)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩を含む。具体的な有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ト

40

50

ロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインを含む。

【0041】

幾つかの実施態様では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナホ酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、パルチミン酸塩、L-乳酸塩、D-乳酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、L-酒石酸塩、D-酒石酸塩、ステアリン酸塩、フロ酸塩（例えば、2-フロ酸塩又は3-フロ酸塩）、ナパジシル酸塩（ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩又はナフタレン-1-(スルホン酸)-5-スルホン酸塩）、エジシル酸塩（エタン-1, 2-ジスルホン酸塩又はエタン-1-(スルホン酸)-2-スルホン酸塩）、イセチオン酸塩（2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩）、2-メシチレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、2, 5-ジクロロベンゼンスルホン酸塩、D-マンデル酸塩、L-マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、安息香酸塩、アジピン酸塩、エシル酸塩、マロン酸塩、メシチル酸塩（mesitylate）（2-メシチレンスルホン酸塩）、ナプシル酸塩（2-ナフタレンスルホン酸塩）、カンシル酸塩（ショウノウ-10-スルホン酸塩、例えば、(1S)-(+)-10-ショウノウスルホン酸塩）、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、馬尿酸塩（2-(ベンゾイルアミノ)酢酸塩）、オロチン酸塩、キシリル酸塩（p-キシレン-2-スルホン酸塩）、及びパモ酸（2, 2'-ジヒドロキシ-1, 1'-ジナフチルメタン-3, 3'-ジカルボン酸塩）から選択される。

10

20

【0042】

「滅菌」製剤は、無菌であるか、又は全ての生体微生物及びその孢子を含まない。

【0043】

「立体異性体」とは、化学的構成は同一であるが、空間内の原子又は基の配置に関しては異なる化合物を指す。立体異性体は、ジアステレオマー、鏡像異性体、配座異性体等を含む。

【0044】

「キラル」とは、鏡像パートナーを重ねることができない性質を有する分子を指すが、用語「アキラル」とは、その鏡像パートナーを重ねることができる分子を指す。

30

【0045】

「ジアステレオマー」とは、2個以上の不斉中心を有し、かつその分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、又は生物活性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動等の高解度分析手順及びHPLC等のクロマトグラフィー下で分離することができる。

【0046】

「鏡像異性体」とは、互いの重ねることができない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0047】

本明細書で使用する立体化学的な定義及び慣行は、一般的に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びElieil, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。多くの有機化合物は、光学活性型で存在する、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の記載において、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心を中心とする分子の絶対配置を示すために用いられる。接頭辞d及びl、又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の記号を示すために用いられ、(-)又はlは、該化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdが前に記載されている化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これら立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体を鏡像異性体と称することもあり、このような異性体の混合物は、鏡像混合体混合物と呼

40

50

ばれることが多い。鏡像混合物の50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは、化学的な反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性が存在しない場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性を有しない、2つの鏡像異性体種の等モル混合物を指す。

【0048】

用語「互変異性体」又は「互変異性型」とは、低エネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られている）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化等の、プロトンの転位を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は、結合電子の一部の再構成による相互変換を含む。

10

【0049】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形態に加えて、水和形態を含む溶媒和形態でも存在し得る。「溶媒和物」とは、1個以上の溶媒分子と本発明の化合物との会合又は複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンを含む。本発明の特定の化合物は、複数の結晶形又は非晶形で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本発明の範囲内であることが意図される。用語「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体を指す。

【0050】

「代謝物」とは、特定の化合物又はその塩の、体内における代謝を通して生成された生成物を指す。このような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断等から得られ得る。

20

【0051】

代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射標識（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製し、それを、検出可能な用量（例えば、約0.5mg/kg超）でラット、マウス、モルモット、サル等の動物又はヒトに投与し、代謝が生じるのに十分な時間（典型的には、約30秒間〜30時間）放置し、尿、血液、又は他の生体試料からその変換生成物を単離することによって同定される。これら生成物は、標識されているので容易に単離される（他のものは、代謝物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離される）。代謝物の構造は、例えば、MS、LC/MS、又はNMR分析等の従来の方法で決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、インビボにおいて他の方法で見出されない限り、本発明の化合物の処置的投与のための診断アッセイにおいて有用である。

30

【0052】

「アミノ保護基」とは、本明細書で使用する時、化合物の他の官能基で反応が行われている間アミノ基をブロック又は保護するために一般的に使用される基の誘導体を指す。このような保護基の例は、カルバメート、アミド、アルキル及びアリール基、並びにイミンに加えて、除去して所望のアミン基を再生することができる多くのN-ヘテロ原子誘導体を含む。具体的なアミノ保護基は、Pmb（p-メトキシベンジル）、Boc（tert-ブチルオキシカルボニル）、Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）、及びCbz（カルボベンジルオキシ）である。これら基の更なる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999にみられる。用語「保護アミノ」とは、上記アミノ保護基のうちの1つで置換されているアミノ基を指す。

40

【0053】

「カルボキシ保護基」とは、本明細書で使用する時、分子の残部を破壊することなく適当な時点で除去して保護されていないカルボキシ基を与えることができる、分子の他の位置における後続反応の条件に対して安定である基を指す。カルボキシ保護基の例は、エステル基及びヘテロシクリル基を含む。カルボン酸基のエステル誘導体は、化合物の他の官能基で反応が行われている間カルボン酸基をブロック又は保護するために用いることができる。このようなエステル基の例は、置換ベンジルを含む置換アリールアルキル、例え

50

ば、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3, 4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4, 4'-ジメトキシベンズヒドリル、2, 2', 4, 4'-テトラメトキシベンズヒドリル、アルキル又は置換アルキルエステル、例えば、メチル、エチル、*t*-ブチルアリル、又は*t*-アミル、トリフェニルメチル（トリチル）、4-メトキシトリチル、4, 4'-ジメトキシトリチル、4, 4', 4''-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパー-2-イル、チオエステル、例えば、*t*-ブチルチオエステル、シリルエステル、例えば、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルエステル、フェナシル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ベーター（トリメチルシリル）エチル、ベーター（ジ（*n*-ブチル）メチルシリル）エチル、*p*-トルエンシルホニルエチル、4-ニトロベンジルシルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-（トリメチルシリルメチル）プロパー-1-エン-3-イル、及び同様の部分を含む。カルボキシ保護基の別の例は、1, 3-オキサゾリニル等のヘテロシクリル基である。これら基の更なる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999にみられる。用語「保護カルボキシ」とは、上記カルボキシ保護基のうちの1つで置換されているカルボキシ基を指す。

10

【0054】

「ヒドロキシ保護基」とは、本明細書で使用する時、化合物の他の官能基で反応が行われている間ヒドロキシ基をブロック又は保護するために一般的に使用されるヒドロキシ基の誘導体を指す。このような保護基の例は、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル（例えば、*tert*-ブチルジメチルシリルエーテル（TBS）、*tert*-ブチルジフェニルシリルエーテル（TBDS））基を含む。これら基の更なる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., 1999にみられる。用語「保護ヒドロキシ」とは、上記ヒドロキシ保護基のうちの1つで置換されているヒドロキシ基を指す。

20

【0055】

「被験体」、「個体」、又は「患者」は、脊椎動物である。特定の実施態様では、脊椎動物は、哺乳類である。哺乳類は、家畜（例えば、ウシ）、スポーツ動物、ペット（例えば、モルモット、ネコ、イヌ、ウサギ、及びウマ）、霊長類、マウス及びラットを含むが、これらに限定されない。特定の実施態様では、哺乳類は、ヒトである。患者に本発明に係る化合物を投与することを含む実施態様では、該患者は、典型的には、それを必要としている。

30

【0056】

用語「ヤヌスキナーゼ」とは、JAK1、JAK2、JAK3、及びTYK2プロテインキナーゼを指す。幾つかの実施態様では、ヤヌスキナーゼは、JAK1、JAK2、JAK3、又はTYK2のうちの1つとして更に定義され得る。任意の実施態様において、JAK1、JAK2、JAK3、及びTYK2のうちの任意の1つを、ヤヌスキナーゼとして具体的に除外する場合がある。幾つかの実施態様では、ヤヌスキナーゼは、JAK1である。幾つかの実施態様では、ヤヌスキナーゼは、JAK1とJAK2との組み合わせである。

40

【0057】

用語「阻害」及び「低減」、又はこれら用語の任意の変形は、所望の結果を得るための任意の測定可能な減少又は完全な阻害を含む。例えば、正常と比較して、約、最大で約、又は少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、若しくはそれ以上、又はこの中で導き出し得る任意の範囲で、活性（例えば、JAK1活性）が減少し得る。

【0058】

50

幾つかの実施態様では、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物を含む、本発明に係る化合物は、J A K 3 及び T Y K 2 に対し、J A K 1 の阻害に選択的である。幾つかの実施態様では、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物を含む、本発明に係る化合物は、J A K 2、J A K 3、若しくは T Y K 2、又は J A K 2、J A K 3、若しくは T Y K 2 の任意の組み合わせに対し、J A K 1 の阻害に選択的である。幾つかの実施態様では、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物を含む、本発明に係る化合物は、J A K 3 及び T Y K 2 に対し、J A K 1 及び J A K 2 の阻害に選択的である。幾つかの実施態様では、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物を含む、本発明に係る化合物は、J A K 3 に対し、J A K 1 の阻害に選択的である。「阻害に選択的」とは、その化合物が、ある特定のヤヌスキナーゼ（例えば、J A K 1）活性の阻害剤であって、別の特定のヤヌスキナーゼ（例えば、J A K 1）活性と比較して、少なくとも 5 %、1 0 %、1 5 %、2 0 %、2 5 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 9 % 若しくはそれ以上、又はこの中で導き出し得る任意の範囲で優れているか、あるいは、ある特定のヤヌスキナーゼ（例えば、J A K 1）活性の阻害剤であって、別の特定のヤヌスキナーゼ（例えば、J A K 1）活性と比較して、少なくとも 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、1 0 倍、2 5 倍、5 0 倍、1 0 0 倍、2 5 0 倍、又は 5 0 0 倍優れていることを意味する。

【0059】

「処置上有効な量」とは、(i) 特定の疾患、病態、若しくは障害を治療若しくは予防するか、又は (ii) 特定の疾患、病態、若しくは障害の 1 つ以上の症状を減弱、寛解、若しくは排除し、場合により (iii) 本明細書に記載される特定の疾患、病態、若しくは障害の 1 つ以上の症状の発症を予防若しくは遅延する、式 (I A) の化合物、又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物等の、本発明の化合物の量を意味する。幾つかの実施態様では、処置上有効な量は、自己免疫性又は炎症性の疾患（例えば、喘息）の症状を低減又は緩和するのに十分な量である。幾つかの実施態様では、処置上有効な量は、B 細胞の活性又は数を有意に減少させるのに十分な、本明細書に記載される化学実体の量である。癌の場合、薬物の処置上有効な量は、癌細胞の数を低減し、腫瘍サイズを低減し、癌細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、ある程度減速させ、好ましくは停止させ）、腫瘍の転移を阻害し（すなわち、ある程度減速させ、好ましくは停止させ）、腫瘍の増殖をある程度阻害し、又は癌に関連する症状のうちの 1 つ以上をある程度軽減しうる。薬物が既存の癌細胞の増殖を妨げるか又は殺傷することができる程度に、該薬物は細胞増殖抑制性又は細胞毒性であり得る。癌療法については、例えば、無増悪期間 (T T P) を評価するか、又は奏効率 (R R) を決定することによって、効果を測定することができる。

【0060】

「処置」（及び「処置する」又は「処置している」等の変形）とは、処置される個体又は細胞の自然経過を変化させる試みにおける臨床的介入を指し、予防のため、又は臨床病理の経過中に実施してよい。処置の望ましい効果は、疾患の発症又は再発の予防、症状の軽減、疾患の何らかの直接的又は間接的な病理学的帰結の減弱、安定化された（すなわち、悪化しない）疾患の状態、疾患増悪率の低減、疾患状態の寛解又は緩和、処置を受けなかった場合の予測生存期間と比べた生存期間の延長、及び緩解又は予後の改善を含む。幾つかの実施態様では、式 (I A) の化合物、又は表 1 若しくは実施例 1 ～ 1 5 4 の化合物等の本発明の化合物は、疾患若しくは障害の発現を遅延させるか、又は疾患若しくは障害の進行を減速させるために用いられる。処置を必要としている者は、既に病態若しくは障害を有している者に加えて、病態若しくは障害を有しやすい者（例えば、遺伝子の突然変異を通して）、又は病態若しくは障害が予防されるべきである者を含む。

【0061】

「炎症性障害」とは、過剰又は未制御の炎症反応が、過剰の炎症症状、宿主組織の損傷、又は組織機能の喪失につながる任意の疾患、障害、又は症状を指す。「炎症性障害」はまた、白血球の流入又は好中球の走化性によって媒介される病理学的状態を指す。

【0062】

「炎症」とは、組織の傷害又は破壊によって誘発される局所的保護応答を指し、傷害性物質及び傷害組織の両方を破壊、希釈、又は隔離（隔絶）する役割を果たす。炎症は、白血球の流入又は好中球の走化性と明白に関連している。炎症は、病原体及びウイルスの感染から、また心筋梗塞又は脳卒中後の外傷又は再灌流、外来抗原に対する免疫応答、及び自己免疫応答等の非感染的手段から生じ得る。したがって、式（IA）の化合物、又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の、本発明の化合物による処置に適した炎症性障害は、特異的防御系の反応及び非特異的防御系の反応に関連する障害を包含する。

【0063】

「特異的防御系」とは、特異的抗原の存在に反応する免疫系の構成要素を指す。特異的防御系の応答に起因する炎症の例は、外来抗原に対する古典的な応答、自己免疫疾患、及びT細胞によって媒介される遅延型過敏反応を含む。慢性炎症性疾患、固形の移植された組織及び器官、例えば、腎臓及び骨髄の移植片の拒絶反応、並びに移植片対宿主病（GVHD）は、特異的防御系の炎症反応の更なる例である。

10

【0064】

用語「非特異的防御系」とは、免疫記憶ができない白血球（例えば、顆粒球及びマクロファージ）によって媒介される炎症性障害を指す。少なくとも部分的に非特異的防御系の反応に起因する炎症の例は、成人（急性）呼吸促迫症候群（ARDS）又は多臓器損傷症候群；再灌流傷害；急性糸球体腎炎；反応性関節炎；急性炎症成分を伴う皮膚疾患；急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系炎症性障害、例えば脳卒中；熱傷；炎症性腸疾患；顆粒球輸血関連症候群；及びサイトカイン誘発毒性等の病態に関連する炎症を含む。

20

【0065】

「自己免疫疾患」とは、組織の傷害が身体自身の構成成分に対する体液性又は細胞媒介性の応答に関連している任意の障害群を指す。自己免疫疾患の非限定的な例は、関節リウマチ、ループス、及び多発性硬化症を含む。

【0066】

「アレルギー疾患」とは、本明細書で使用するときに、アレルギーに起因する任意の症状、組織の損傷、又は組織機能の喪失を指す。「関節疾患」とは、本明細書で使用するときに、様々な病因に起因する関節の炎症性病変を特徴とする任意の疾患を指す。「皮膚炎」とは、本明細書で使用するときに、様々な病因に起因する皮膚の炎症を特徴とする皮膚の疾患の大きなファミリーのいずれかを指す。「移植拒絶反応」とは、本明細書で使用するときに、移植された組織及び周囲の組織の機能喪失、疼痛、膨潤、白血球増加症、及び血小板減少症を特徴とする、器官又は細胞（例えば、骨髄）等の移植された組織に対する任意の免疫反応を指す。本発明の処置法は、炎症細胞の活性化に関連する障害を処置する方法を含む。

30

【0067】

「炎症細胞の活性化」とは、炎症細胞（単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（すなわち、好中球、好塩基球、及び好酸球等の多形核白血球）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、及び内皮細胞を含むが、これらに限定されない）における、増殖性細胞応答、可溶性メディエーター（サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド、又は血管作用性アミンを含むが、これらに限定されない）の産生、又はメディエーター（主要組織適合性抗原又は細胞接着分子を含むが、これらに限定されない）の細胞表面での新規な若しくはより多数の発現の、刺激（サイトカイン、抗原、又は自己抗体を含むが、これらに限定されない）による誘導を指す。これらの細胞における、これらの表現型のうちの1つ又は組み合わせの活性化が、炎症性障害の発症、永続化、又は増悪の一因となり得ることを当業者であれば理解するであろう。

40

【0068】

幾つかの実施態様では、本発明の方法に従って処置することができる炎症性障害は、喘息、鼻炎（例えば、アレルギー性鼻炎）、アレルギー性気道症候群、アトピー性皮膚炎、気管支炎、関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、及び遅延型過敏反応を

50

含むが、これらに限定されない。

【0069】

用語「癌」及び「癌性」、「新生物」、及び「腫瘍」、並びに関連する用語は、典型的には未制御の細胞成長を特徴とする、哺乳類における生理学的病態を指すか又は説明する。「腫瘍」は、1つ以上の癌性細胞を含む。癌の例は、癌腫、芽細胞腫、肉腫、精上皮腫、グリア芽細胞腫、黒色腫、白血病、及び骨髄性又はリンパ性の悪性腫瘍を含む。このような癌のより具体的な例は、扁平細胞癌（例えば、扁平上皮細胞癌）、並びに小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌、及び肺の扁平上皮癌を含む肺癌を含む。他の癌は、皮膚、角化棘細胞腫、濾胞癌、ヘアリーセル白血病、口腔、咽頭（口腔）、口唇、舌、口、唾液腺、食道、喉頭、肝細胞、胃（gastric）、胃（stomach）、胃腸、小腸、大腸、膵臓、頸部、卵巣、肝臓、膀胱、肝癌、乳、結腸、直腸、結腸直腸、泌尿生殖器、胆汁道、甲状腺、乳頭、肝臓、子宮内膜、子宮、唾液腺、腎臓又は腎、前立腺、精巣、外陰、腹膜、肛門、陰茎、骨、多発性骨髄腫、B細胞リンパ腫、中枢神経系、脳、頭頸部、ホジキン、及び関連する転移を含む。新生物性障害の例は、骨髄増殖性障害、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、例えば原発性骨髄線維症、及び慢性骨髄性白血病（CML）を含む。

10

【0070】

「化学療法剤」は、所与の障害、例えば、癌又は炎症性障害の処置において有用な薬物である。化学療法剤の例は、当技術分野において周知であり、例えば、参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2010/0048557号に開示されているもの等の例を含む。更に、化学療法剤は、いずれかの化学療法剤の薬学的に許容し得る塩、酸、又は誘導体、並びにこれらのうちの2つ以上の組み合わせを含む。

20

【0071】

「添付文書」は、処置用製品の適応症、使用法、投与量、投与、禁忌、又は使用に関する警告についての情報を含む、このような処置用製品の商業用パッケージに慣例上含まれる説明書を指すために用いられる。

【0072】

用語「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」等は、特に指定しない限り、式（IA）の化合物、又は表1若しくは実施例1～154の化合物、並びにこれらの立体異性体（アトロプ異性体を含む）、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、同位体、塩（例えば、薬学的に許容し得る塩）、及びプロドラッグを含む。幾つかの実施態様では、溶媒和物、代謝物、同位体、若しくはプロドラッグ、又はこれらの任意の組み合わせは除外される。

30

【0073】

特に指定しない限り、本明細書に記載される構造は、同位体富化された1つ以上の原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味する。式（IA）の化合物、又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物に取り込むことができる例示的な同位体は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I 等を含む。同位体標識された化合物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの）は、化合物又は基質の組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）及びカーボン-14（すなわち、 ^{14}C ）の同位体は、調製が容易であり、検出可能であるため有用であり得る。更に、ジュウテリウム（すなわち、 ^2H ）等のより重い同位体で置換すると、より高い代謝安定性に起因するある種の処置上の利点（例えば、インビボにおける半減期の延長又は必要投与量の低減）を与えることがある。幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物、又は表1若しくは実施例1～154の化合物において、1つ以上の水素原子が、 ^2H 若しくは ^3H によって置換されているか、又は、1つ以上の炭素原子が、 ^{13}C 若しくは ^{14}C が富化された炭素によって置換されている。陽電子放出同位体、例えば、 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{18}F は、基質の受容体占有について調べるための

40

50

陽電子放出断層撮影（PET）研究に有用である。同位体標識された化合物は、一般的に、同位体標識された試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いることによって、本明細書の反応スキーム又は実施例に開示されるものと同様の手順に従うことによって調製することができる。

【0074】

本発明の一実施態様に関して論じられる任意の限定が、本発明の任意の他の実施態様にも適用され得ることが具体的に企図される。更に、本発明の任意の化合物又は組成物を、本発明の任意の方法で用いることができ、本発明の任意の方法を用いて、本発明の任意の化合物又は組成物を製造又は利用することができる。

【0075】

用語「又は」の使用は、選択肢のみを指すことが明示され、又は選択肢が相互排他的でない限り、「及び／又は」を意味するために用いられるが、本開示は、選択肢のみと、「及び／又は」を共に指す定義を支持する。

【0076】

本願全体を通して、用語「約」は、ある値が、その値を決定するために用いられる装置又は方法の誤差の標準偏差を含むことを示すために用いられる。

【0077】

本明細書で使用するとき、「a」又は「an」は、特に明示しない限り、1つ以上を意味する。本明細書で使用するとき、「別の」は、少なくとも第2又はそれ以上のものを意味する。

【0078】

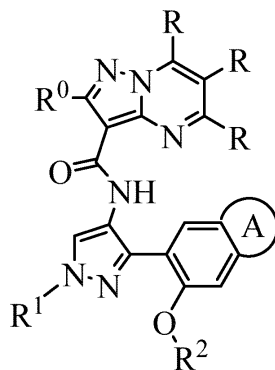
本明細書で使用する標題は、構造化上の目的だけを意図するものである。

【0079】

ヤヌスキナーゼの阻害剤

したがって、本発明の一態様は、式（IA）：

【化3】



(IA)

の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む。

【0080】

幾つかの実施態様では、Aは、6員芳香族基；5員又は6員の複素環式基；及び5員又は6員シクロアルキル基からなる群から選択される縮合環であり、縮合環Aは、場合により、1～5個のRⁿで置換されている。

【0081】

幾つかの実施態様では、Aは、6員芳香族基である。

【0082】

幾つかの実施態様では、Aは、5員シクロアルキル基である。

【0083】

幾つかの実施態様では、Aは、5員複素環式基である。

【0084】

幾つかの実施態様では、Aは、5員ヘテロアリール基である。

【0085】

幾つかの実施態様では、Aは、6員複素環式基である。

【0086】

幾つかの実施態様では、Aは、6員ヘテロアリール基である。

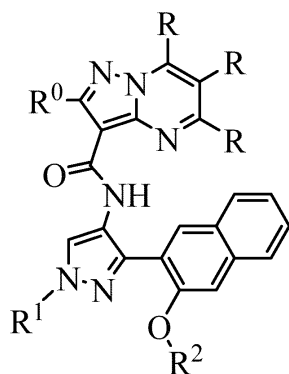
【0087】

幾つかの実施態様では、Aは、フェニル、モルホリニル、チオフェニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、1H-ピラゾリル、シクロペンタニル、ピリジニル、1H-イミダゾリル、イソチアゾリル、オキサチイニル、及びジオキシニルからなる群から選択される縮合環であり、これらはそれぞれ場合により1～5個のRⁿで置換されている。

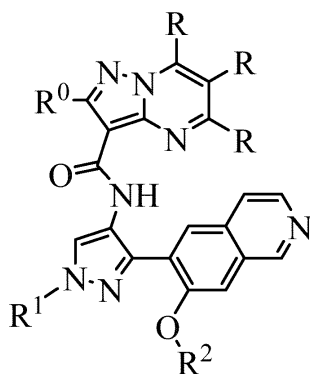
【0088】

幾つかの実施態様では、Aは縮合環であり、そのことにより式(I A)の化合物は、以下の式(I B)～(I V)：

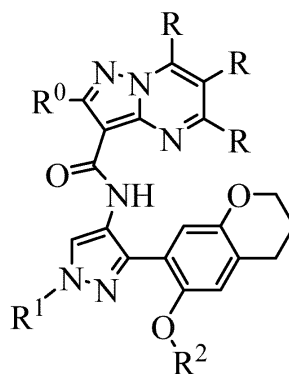
【化4】



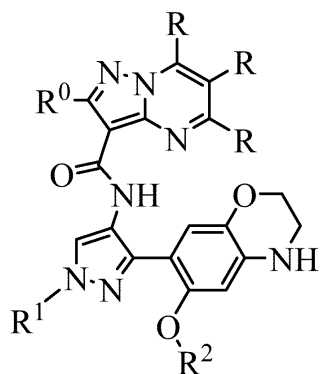
(IB)



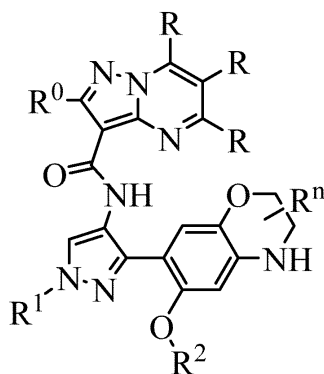
(IC)



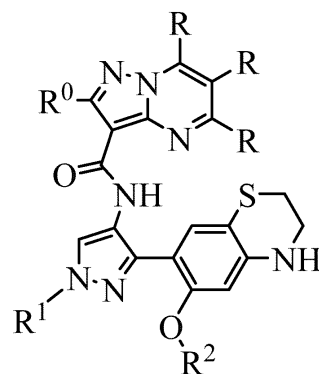
(ID)



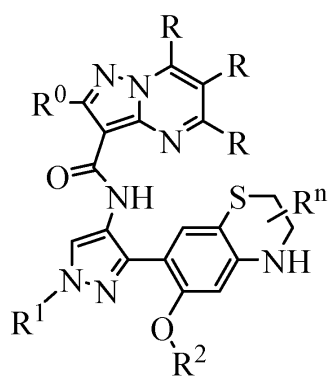
(IE)



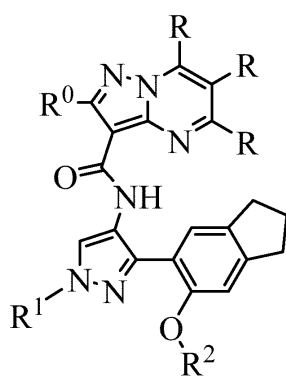
(IF)



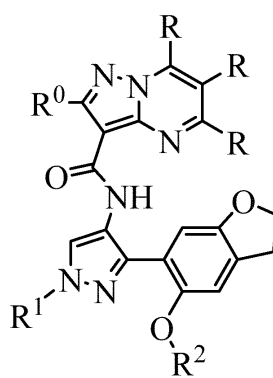
(IG)



(IH)

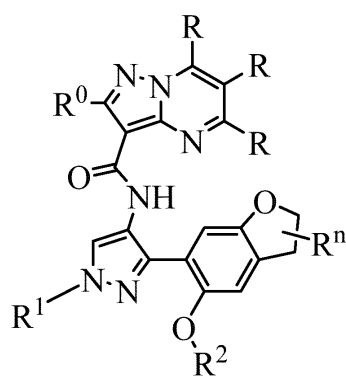


(II)

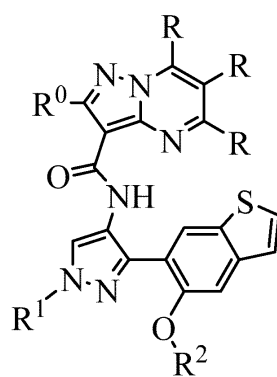


(IJ)

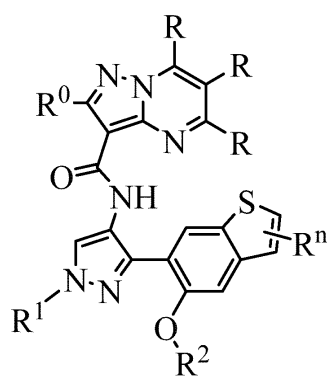
10



(IK)

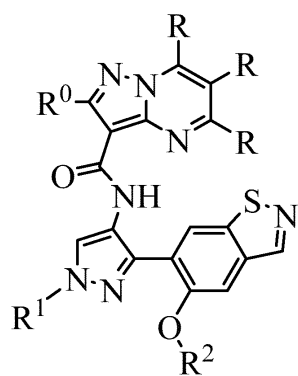


(IL)

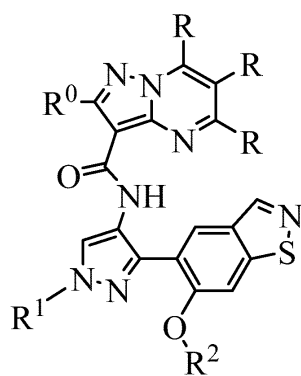


(IM)

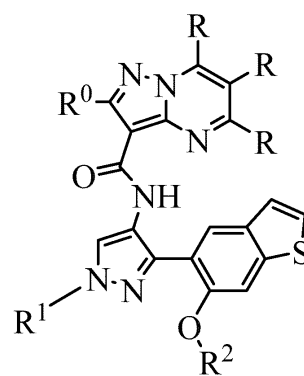
20



(IN)

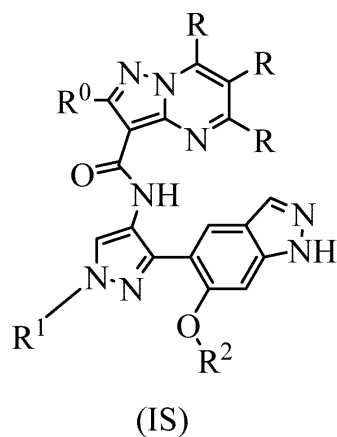
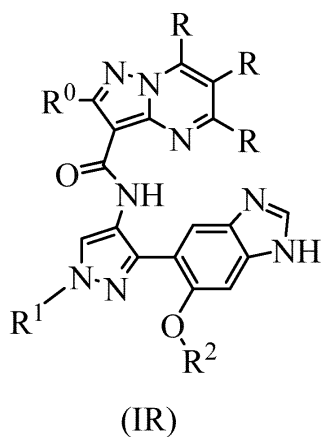
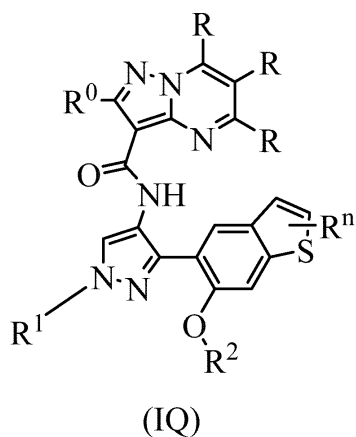


(IO)

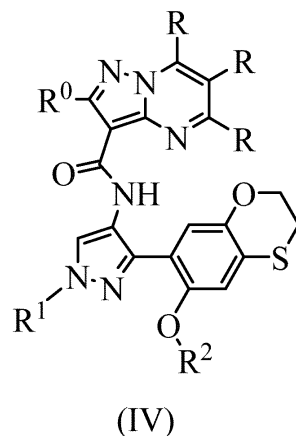
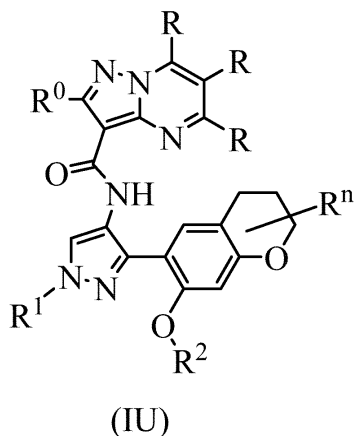
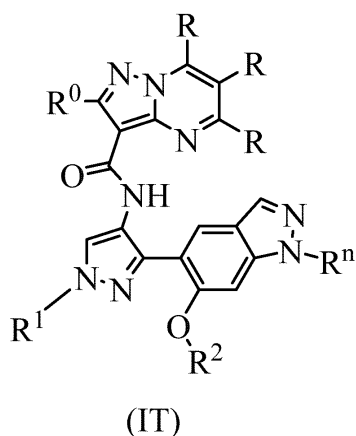


(IP)

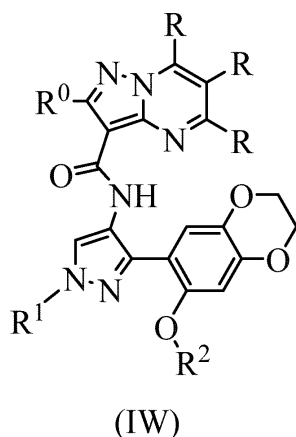
30



10



20



30

の一般構造のいずれかを有するか、又は上記のいずれかの薬学的に許容し得る塩である。

【0089】

幾つかの実施態様では、Aは、1～5個のRⁿで置換されており、各Rⁿは、独立して、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、オキソ、ハロゲン、-(C₀～C₃アルキル)CN、-(C₀～C₆アルキル)OR^o、-(C₀～C₃アルキル)SR^o、-(C₀～C₆アルキル)NR^oR^p、-(C₀～C₃アルキル)OCF₃、-(C₀～C₃アルキル)CF₃、-(C₀～C₃アルキル)NO₂、-(C₀～C₆アルキル)C(O)R^o、-(C₀～C₆アルキル)C(O)OR^o、-(C₀～C₆アルキル)C(O)NR^oR^p、-(C₀～C₃アルキル)NR^oC(O)R^p、-(C₀～C₃アルキル)S(O)₁₋₂R^o、-(C₀～C₃アルキル)NR^oS(O)₁₋₂R^p、-(C₀～C₃アルキル)S(O)₁₋₂NR^oR^p、-(C₀～C₃アルキル)(C₃～C₆シクロアルキル)、-(C₀～C₆アルキル)(3～6員複素環式基)、-(C₀～C₃アルキル)C(O)(3～6員複素環式基)、又は-(C₀～C₃ア

40

50

ルキル) フェニルであり、各 R^n は、独立して、場合によりハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル、オキソ、 $-CF_3$ 、 $-(C_0 - C_3 \text{ アルキル}) OR^r$ 、 $-(C_0 - C_3 \text{ アルキル}) NR^r R^s$ によって置換されているか；又は、2つの R^n が一緒になって $-O(CH_2)_{1-3}O-$ 若しくは $-(CH_2)_{1-3}O-(CH_2)_{1-3}-$ を形成する。

【0090】

幾つかの実施態様では、 R^o は、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、3～6員複素環式基、 $-(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル基}) C_1 - C_6$ アルキル、 $-(3 \sim 6 \text{ 員複素環式基}) C_1 - C_6$ アルキル、 $-C(O)(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル基})$ 、 $-C(O)(3 \sim 6 \text{ 員複素環式基})$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-NR^r R^s$ 、 $-C(O)NR^r R^s$ 、 $-NR^r C(O)R^s$ 、 $-S(O)_{1-2}R^r$ 、 $-NR^r S(O)_{1-2}R^s$ 、又は $-S(O)_{1-2}NR^r R^s$ であり、該アルキル、シクロアルキル基、及び複素環式基は、独立して、場合によりオキソ、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $-OR^r$ 、 $NR^r R^s$ 、 $-C(O)OR^r$ 、又はハロゲンによって置換されている。

10

【0091】

幾つかの実施態様では、 R^p は、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルであり、該アルキルは、独立して、場合によりハロゲン又はオキソによって置換されている。

【0092】

幾つかの実施態様では、 R^o 及び R^p は、これらが結合している原子と共に、場合によりハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている $C_1 - C_3$ アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成する。

20

【0093】

幾つかの実施態様では、 R^r 及び R^s は、独立して、水素又は場合によりハロゲン若しくはオキソによって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであるか；あるいは R^r 及び R^s は、これらが結合している原子と共に、場合により、ハロゲン、オキソ、又は場合によりハロゲンによって置換されている $C_1 - C_3$ アルキルによって置換されている3～6員複素環式基を形成する。

【0094】

幾つかの実施態様では、Aは、1～5個の R^n で置換されており、各 R^n は、独立して、オキソ；シアノ； $C_1 - C_6$ アルキル； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) C(O)R^o$ (式中、 R^o は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は場合により $-(C_0 - C_3 \text{ アルキル}) C(O)OR^r$ (式中、 R^r は、 $C_1 - C_6$ アルキルである) で置換されている6員複素環式基からなる群から選択される)； $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル}) OR^o$ (式中、 R^o は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである)； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) C(O)OR^o$ (式中、 R^o は、水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである)； $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) NR^o R^p$ (式中、 R^o 及び R^p は各々、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである)；及び $-(C_0 - C_6 \text{ アルキル}) C(O)NR^o R^p$ (式中、 R^o 及び R^p は各々、独立して、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである) からなる群から選択される。

30

【0095】

幾つかの実施態様では、Aは、6員芳香族基、すなわち、縮合フェニル環である。

40

【0096】

幾つかの実施態様では、Aは、5員シクロアルキル基、すなわち、縮合シクロペンチル環である。

【0097】

幾つかの実施態様では、Aは、5員複素環式基、より具体的には、窒素原子、硫黄原子、酸素原子、又はこれらの任意の組み合わせを含有する5員複素環式基であり、該5員複素環式基は、1～5個の R^n で置換されており、 R^n は、場合によりヒドロキシで置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0098】

幾つかの実施態様では、Aは、5員ヘテロアリール基、より具体的には、窒素原子、硫

50

黄原子、又は窒素原子及び硫黄原子の両方を含有する5員複素環式基であり、該5員ヘテロアリール基は、1～5個の R^n で置換されており、 R^n は、シアノ；非置換 C_1-C_6 アルキル； $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)OR^o$ （式中、 R^o は、水素又は C_1-C_6 アルキルである）； $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)R^o$ （式中、 R^o は、水素、 C_1-C_6 アルキル、又は場合により $-(C_0-C_3\text{アルキル})C(O)OR^r$ （式中、 R^r は、 C_1-C_6 アルキルである）で置換されている6員複素環式基からなる群から選択される）；及び $-(C_0-C_6\text{アルキル})C(O)NR^oR^p$ （式中、 R^o 及び R^p は各々、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルである）からなる群から選択される。

【0099】

幾つかの実施態様では、Aは、6員複素環式基、より具体的には、窒素原子、硫黄原子、酸素原子、又はこれらの任意の組み合わせを含有する6員複素環式基であり、該6員複素環式基は、1～5個の R^n で置換されており、 R^n は、オキソ；非置換 C_1-C_6 アルキル；及び $-(C_1-C_6\text{アルキル})NR^oR^p$ （式中、 R^o 及び R^p は各々、水素である）からなる群から選択されるか；又は2個の R^n が一緒になって $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{1-3}-$ を形成する。

【0100】

幾つかの実施態様では、Aは、6員ヘテロアリール基、より具体的には、窒素原子を含有する6員ヘテロアリール基である。

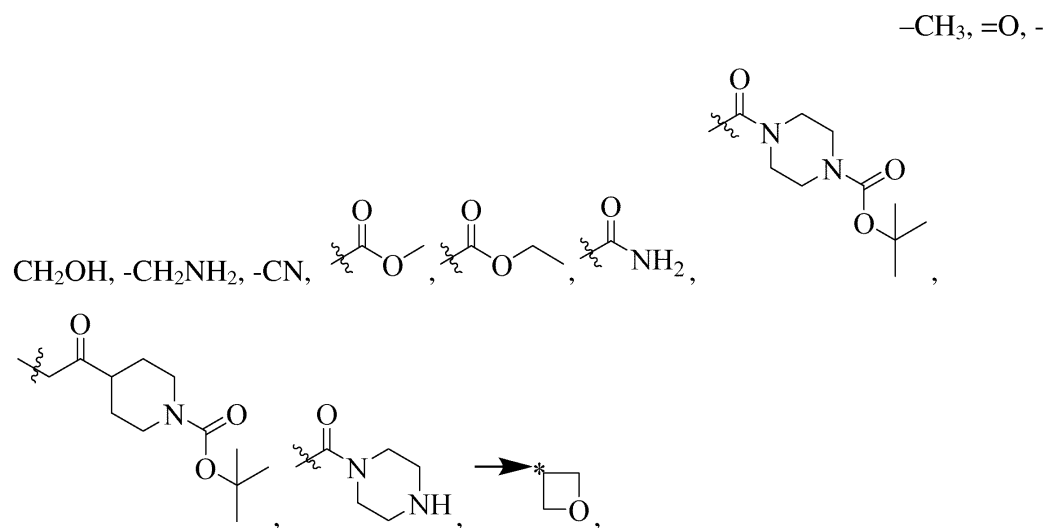
【0101】

幾つかの実施態様では、Aは、1～5個の R^n 、例えば、1個の R^n 基又は2個の R^n 基で置換されている。

【0102】

幾つかの実施態様では、 R^n は、

【化5】



及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0103】

幾つかの実施態様では、Rは、独立して、水素；ハロゲン；シアノ； $-NH_2$ ；場合によりハロゲンで置換されている C_1-C_3 アルキル； C_2-C_3 アルケニル； C_2-C_3 アルキニル；及び $-OR^t$ からなる群から選択される。幾つかの実施態様では、 R^t は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、又は $-(C_0-C_3\text{アルキル})$ フェニルである。

【0104】

幾つかの実施態様では、各Rは、独立して、水素； $-NH_2$ ；及び場合によりハロゲンで置換されている C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される。

【0105】

幾つかの実施態様では、各Rは、独立して、水素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 CHF_2 、及びハロゲンからなる群から選択される。

【0106】

幾つかの実施態様では、各Rは、水素である。

【0107】

幾つかの実施態様では、 R^0 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル、 C_2-C_3 アルキニル、 $-\text{NH}_2$ 、及び $-\text{OR}^t$ からなる群から選択される。幾つかの実施態様では、 R^t は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、又は $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})$ フェニルである。

【0108】

幾つかの実施態様では、 R^0 は、水素又は $-\text{NH}_2$ である。

【0109】

幾つかの実施態様では、 R^0 は、水素である。

【0110】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、水素、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_4\text{アルキル})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{SR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{OCF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^a$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})(5\sim6\text{員ヘテロアリール基})$ 、又は $-(\text{C}_0-\text{C}_6\text{アルキル})$ フェニルからなる群から選択され、 R^1 が水素ではないとき、 R^1 は、場合により、独立してハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{OR}^c$ 、及び $-(\text{C}_0-\text{C}_3\text{アルキル})\text{NR}^c\text{R}^d$ からなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0111】

幾つかの実施態様では、 R^a は、独立して、水素、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル基、3～10員複素環式基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、 R^a である任意の C_3-C_6 シクロアルキル基及び3～10員複素環式基は、場合により、1つ以上の基 R^e で置換されている。

【0112】

幾つかの実施態様では、 R^b は、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルであり、該アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0113】

幾つかの実施態様では、 R^c 及び R^d は、独立して、水素、3～6員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、 R^c 及び R^d である任意の3～6員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_3 アルキルは、場合により、独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されているか；又は R^c 及び R^d は、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成する。

【0114】

幾つかの実施態様では、各 R^e は、独立して、オキソ、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、ハロゲン、3～10員複素環式基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、 R^e である任意の C_3-C

10

20

30

40

50

₆シクロアルキル基及びC₁－C₆アルキルは、場合により、独立して－OR^f、－NR^fR^g、－C(O)OR^f、－C(O)NR^fR^g、ハロゲン、3～10員複素環式基、オキソ、及びシアノからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されており、R^eである任意の3～10員複素環式基、及びR^eであるC₃－C₆シクロアルキル基又はC₁－C₆アルキルにおいて置換している任意の3～10員複素環式基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、－CF₃、－NR^hR^k、3～6員複素環式基、並びに場合により独立してハロゲン、オキソ、－OR^f、及び－NR^hR^kからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されているC₁－C₃アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている。

【0115】

10

幾つかの実施態様では、R^f及びR^gは、それぞれ独立して、水素、C₁－C₆アルキル、3～6員複素環式基、及びC₃－C₆シクロアルキル基からなる群から選択され、R^f及びR^gである任意のC₁－C₆アルキル、3～6員複素環式基、及びC₃－C₆シクロアルキル基は、場合により、1つ以上のR^mによって置換されている。

【0116】

幾つかの実施態様では、R^h及びR^kは、それぞれ独立して、水素、並びに場合により独立してハロゲン、シアノ、3～6員複素環式基、及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されているC₁－C₆アルキルからなる群から選択されるか；又はR^h及びR^kは、これらが結合している原子と共に、場合により、独立してハロゲン、シアノ、オキソ、－CF₃、並びに場合により独立してハロゲン及びオキソからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されているC₁－C₃アルキルからなる群から選択される1つ以上の基によって置換されている3～6員複素環式基を形成する。

20

【0117】

幾つかの実施態様では、各R^mは、独立して、ハロゲン、シアノ、オキソ、C₃－C₆シクロアルキル基、ヒドロキシ、及びNR^hR^kからなる群から選択され、R^mである任意のC₃－C₆シクロアルキル基は、場合により、独立してハロゲン、オキソ、シアノ、及びC₁－C₃アルキルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている。

【0118】

幾つかの実施態様では、R¹は、水素又は－(C₀－C₃アルキル)R^a（式中、R^aは、場合により置換されているC₁－C₆アルキルである）である。

30

【0119】

幾つかの実施態様では、R¹は、－(C₀－C₃アルキル)R^a（式中、R^aは、場合により1つ以上のR^eで置換されている3～10員複素環式基であって、R^eが、C₁－C₆アルキル、－OR_f、及びオキソの中から選択される複素環式基；又は、5員複素環式基若しくは6員複素環式基で置換されているC₁－C₆アルキルであって、該5員複素環式基若しくは該6員複素環式基が、場合により、C₁－C₆アルキル、ヒドロキシル、若しくはオキソのうちの1つ以上で置換されているC₁－C₆アルキル、のうちの1つである）である。

【0120】

幾つかの実施態様では、R¹は、－(C₀－C₃アルキル)R^a（式中、R^aは、5員複素環式基若しくは6員複素環式基であって、該5員複素環式基若しくは該6員複素環式基が、場合により1つ以上のR^eで置換されており、R^eが、C₁－C₆アルキル、－OR_f、及びオキソの中から選択される複素環式基；又は5員複素環式基若しくは6員複素環式基で置換されているC₁－C₆アルキルであって、該5員複素環式基若しくは該6員複素環式基が、場合により、C₁－C₆アルキル、ヒドロキシル、若しくはオキソのうちの1つ以上で置換されているC₁－C₆アルキル、のうちの1つである）である。

40

【0121】

幾つかの実施態様では、R¹は、－(C₀－C₃アルキル)R^a（式中、R^aは、5員複素環式基又は6員複素環式基であり、該5員複素環式基又は該6員複素環式基は、場合により、1つ以上のR^eで置換されており、R^eは、C₁－C₆アルキル、－OR_f、及

50

びオキソの中から選択される)である。

【0122】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル}) R^a$ (式中、 R^a は、5員複素環式基又は6員複素環式基で置換されている C_1-C_6 アルキルであり、該5員複素環式基又は該6員複素環式基は、場合により、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、又はオキソのうちの1つ以上で置換されている)である。

【0123】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル}) CN$ である。

【0124】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル}) C(O) NR^a R^b$ (式中、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルである)である。 10

【0125】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキル}) C(O) NR^a R^b$ (式中、 R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、メチル、又はエチルである)である。

【0126】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_0-C_4 \text{ アルキル}) OR^a$ (式中、 R^a は、水素である)である。

【0127】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル}) C(O) OR^a$ (式中、 R^a は、 C_1-C_6 アルキルである)。 20

【0128】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル}) C(O) R^a$ (式中、 R^a は、ヒドロキシ、5員複素環式基、及び6員複素環式基からなる群から選択される)である。

【0129】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル}) C(O) R^a$ (式中、 R^a は、ヒドロキシ及び6員複素環式基からなる群から選択される)である。

【0130】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキル}) C(O) R^a$ (式中、 R^a は、4員複素環式基、5員複素環式基、又は6員複素環式基であり、該5員複素環式基又は6員複素環式基は、場合により R^e で置換されており、 R^e は、ヒドロキシ；ハロゲン；オキソ；5員又は6員複素環式基；場合により5員若しくは6員複素環式基、又は $-C(O) NR^f R^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される)で置換されている C_1-C_6 アルキル； $-NR^f R^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキル (場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい) からなる群から選択される)； $-C(O) R^f$ (式中、 R^f は、水素又は C_1-C_6 アルキルである)；及び $-C(O) OR^f$ (式中、 R^f は、 C_1-C_6 アルキルである) からなる群から選択される)である。 30

【0131】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル}) C(O) R^a$ (式中、 R^a は、6員複素環式基であり、該6員複素環式基は、場合により R^e で置換されており、 R^e は、ヒドロキシ；オキソ；6員複素環式基；場合により6員複素環式基又は $-C(O) NR^f R^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される)で置換されている C_1-C_3 アルキル； $-NR^f R^g$ (式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び C_1-C_6 アルキル (場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい) からなる群から選択される)； $-C(O) R^f$ (式中、 R^f は、水素又は C_1-C_6 アルキルである)；及び $-C(O) OR^f$ (式中、 R^f は、水素又は C_1-C_6 アルキルである) からなる群から選択される)である。 40 50

【0132】

幾つかの実施態様では、 R^e 基は $-NR^fR^g$ であり、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキル（場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい）からなる群から選択される。

【0133】

幾つかの実施態様では、 R^e 基は $-NR^fR^g$ であり、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び $C_1 - C_3$ アルキル（場合により、シアノ又はシクロプロピル部分で置換されていてもよい）からなる群から選択される。

【0134】

幾つかの実施態様では、 R^e 基は $-C(O)OR^f$ であり、 R^f 基は、水素及び $C_1 - C_4$ アルキルからなる群から選択される。

10

【0135】

幾つかの実施態様では、 R^e 基は、6員複素環式基で置換されている $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0136】

幾つかの実施態様では、 R^e 基は、 $-C(O)NR^fR^g$ （式中、 R^f 及び R^g のそれぞれは、独立して、水素及び $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択される）で置換されている $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0137】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1 - C_6 \text{ アルキル})NR^aR^b$ （式中、 R^a は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、及び5員又は6員複素環式基からなる群から選択され、 R^b は、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）である。

20

【0138】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキル})NR^aR^b$ （式中、 R^a は、水素、 $C_1 - C_3$ アルキル、及び5員複素環式基からなる群から選択され、 R^b は、水素又は $C_1 - C_3$ アルキルである）である。

【0139】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、場合により $C_1 - C_6$ アルキル及びオキシのうちの1つ以上で置換されている $C_4 - C_6$ 員複素環式基である。

【0140】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、4員複素環式基又は6員複素環式基であり、該4員複素環式基又は該6員複素環式基は、場合により、 $C_1 - C_3$ アルキルで置換されている。

30

【0141】

幾つかの実施態様では、 R^1 は、水素、メチル、エチル、

[illegible]

【 0 1 4 2 】

【 0 1 4 3 】

幾つかの実施態様では、 R^2 は、 $-C(R^3)_3$ であり、各 R^3 は、独立して、水素及

びフルオロからなる群から選択される。

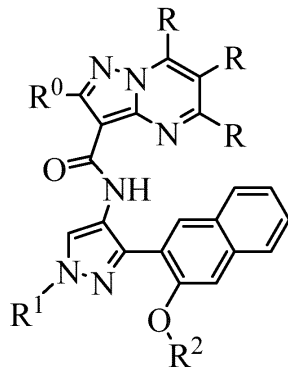
【0144】

幾つかの実施態様では、 R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である。

【0145】

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物は、以下の構造：

【化7】



(IB)

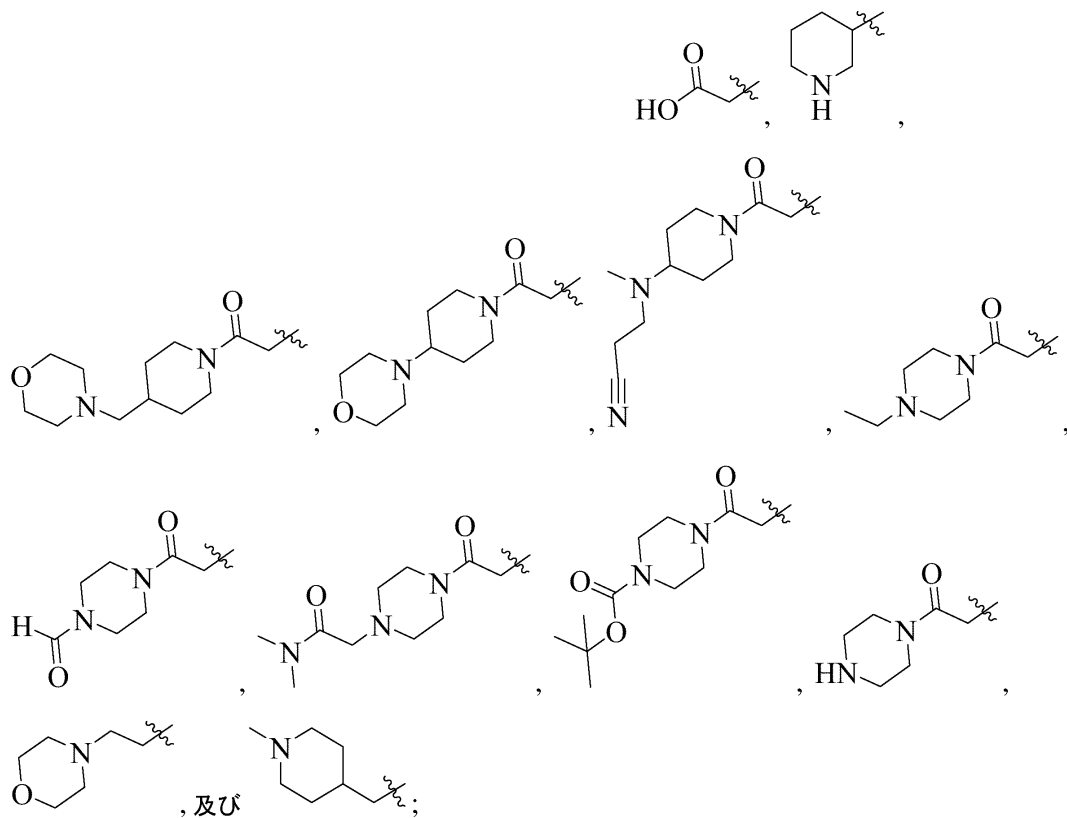
10

(式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素、メチル、エチル、

【化8】



20

30

40

から選択され；

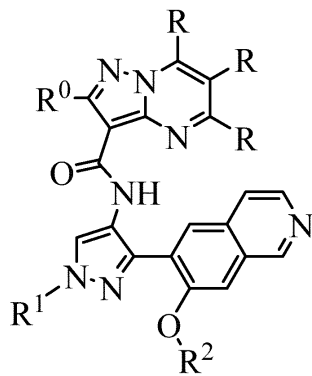
R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0146】

50

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：
【化 9】



(IC)

10

（式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素であり；

R^2 は、 $-CH_3$ である）

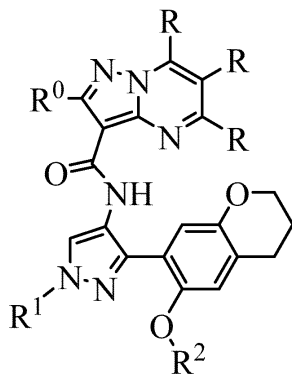
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

20

【0147】

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：

【化 10】



(ID)

30

（式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素であり；

R^2 は、 $-CHF_2$ である）

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

40

【0148】

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：

(IE)

(式中、

R¹ は、水素、メチル、

$-\text{CH}_2\text{CN}$, 

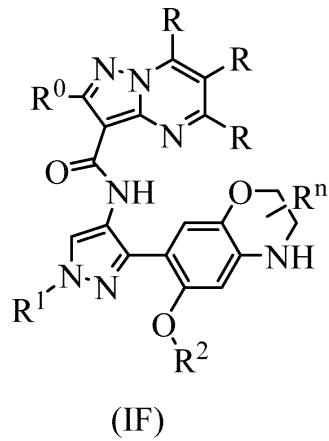
CC(=O)N1CCN(C1CC2CCOCC2)C(=O)C, CC(=O)N1C=CCNCC1C(=O)C, CC(=O)N1CCOC1C(=O)C, CC(=O)N[C@H](C)C[C@H](C)C(=O)C, CC(=O)N[C@@H](C)C[C@H](C)C(=O)C, CC(=O)N1C=CC(=O)N1C(=O)C,
CC(=O)N1CC(F)(F)C1C(=O)C, CC(=O)N1C=CN(C)N1C(=O)C, CC(=O)N1C=CN(C)N1C(=O)C, CC(=O)N1C=CN=N1C(=O)C, CC(=O)N1CCOCC1C(=O)C, CC(=O)N1CC(F)(F)C1C(=O)C,
CC(=O)N1CCOC1=O, CC(=O)N(C)C(=O)C, CC(=O)NCC(=O)C, CC(=O)N(C)C(=O)C, 及衍生物;

から選択され；

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：

【化 1 3】

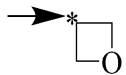


10

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素又はメチルであり； R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ であり； R^n は、 $=\text{O}$ 、メチル、及び

【化 1 4】



20

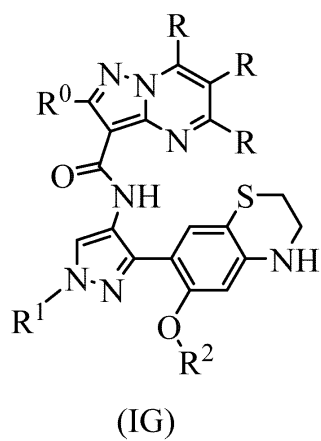
から選択される 1 つ以上である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0 1 5 0】

幾つかの実施態様では、式 (I A) の化合物は、以下の構造：

【化 1 5】



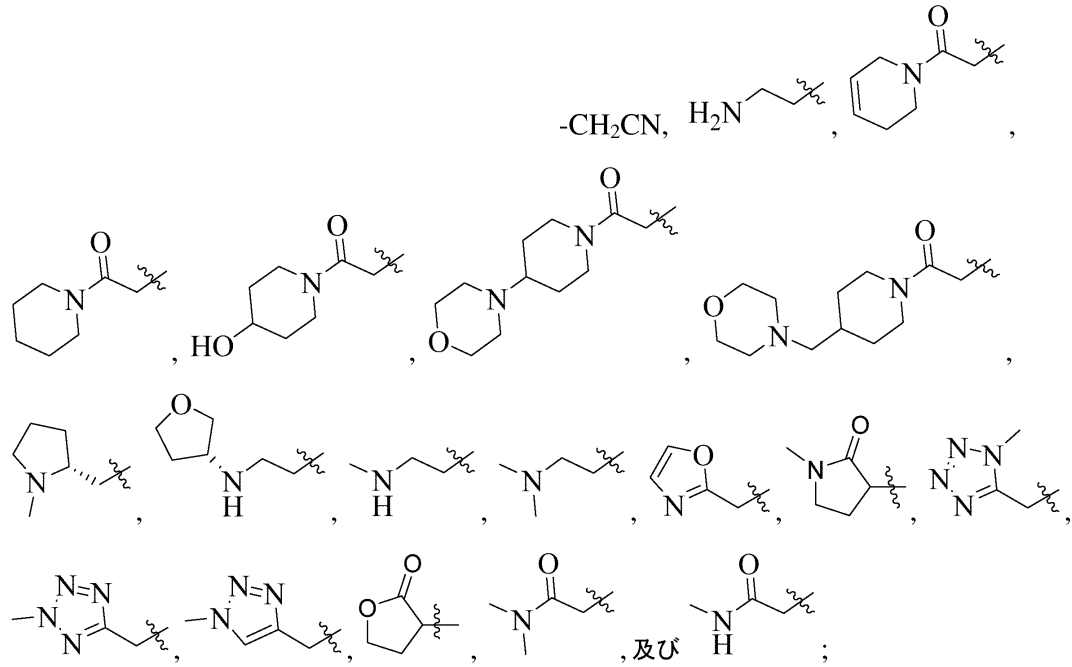
30

40

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素、メチル、

【化 1 6】



10

20

から選択され；

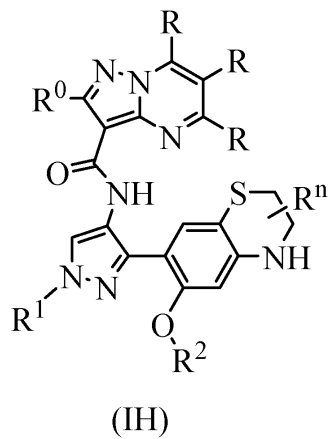
 R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ である）

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0151】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化 1 7】



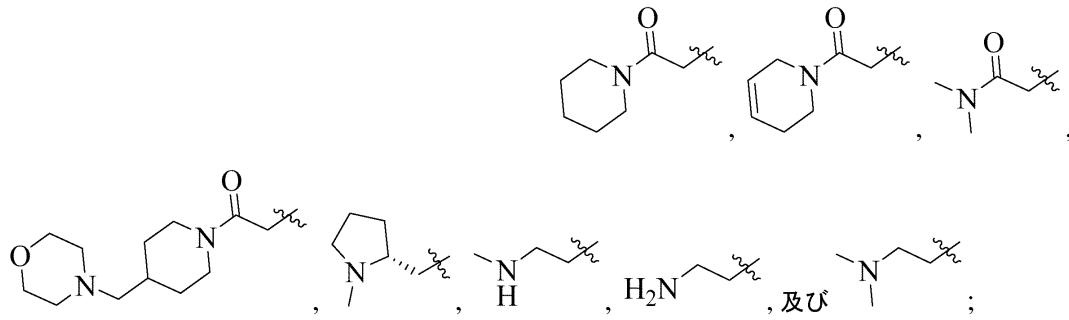
30

（式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素、メチル、

40

【化 1 8】



10

から選択され；

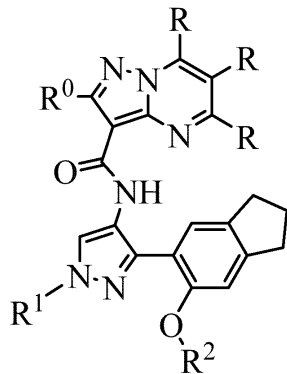
 R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ であり；

R^n は、 $=\text{O}$ 、メチル、及び $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ から選択される 1 つ以上の基である）
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0 1 5 2】

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：

【化 1 9】



(II)

20

30

（式中、

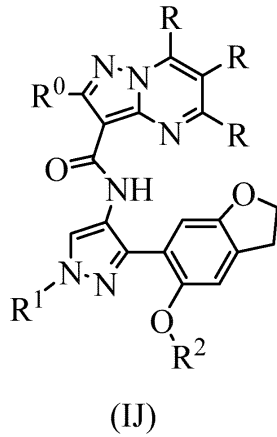
 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり； R^2 は、 $-\text{CH}_3$ 又は $-\text{CHF}_2$ である）

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0 1 5 3】

幾つかの実施態様では、式（I A）の化合物は、以下の構造：

【化 2 0】

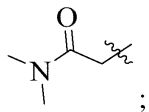


10

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素又は

【化 2 1】



20

であり；

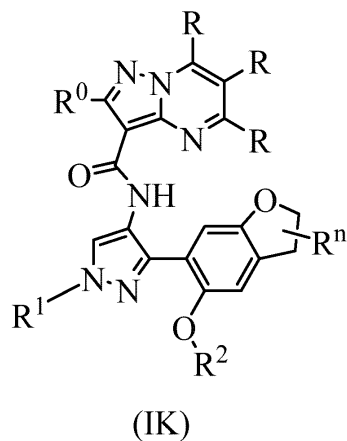
 R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0 1 5 4】

幾つかの実施態様では、式 (I A) の化合物は、以下の構造：

【化 2 2】



30

40

(式中、

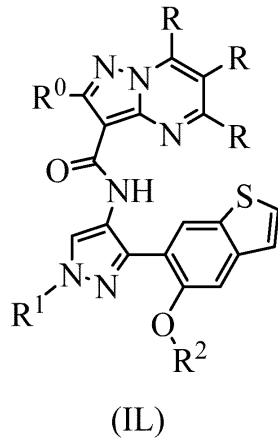
 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり； R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ であり； R^n は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0 1 5 5】

幾つかの実施態様では、式 (I A) の化合物は、以下の構造：

【化 2 3】

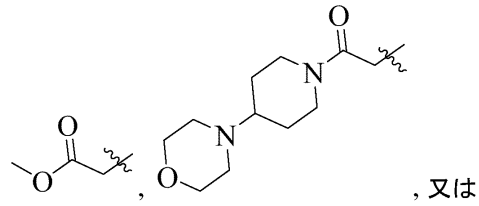


10

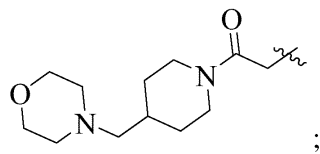
(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素、

【化 2 4】



20



から選択され；

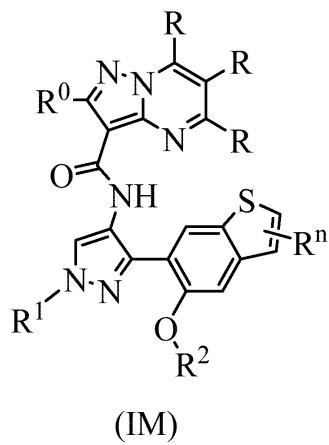
 R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0156】

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物は、以下の構造：

【化 2 5】



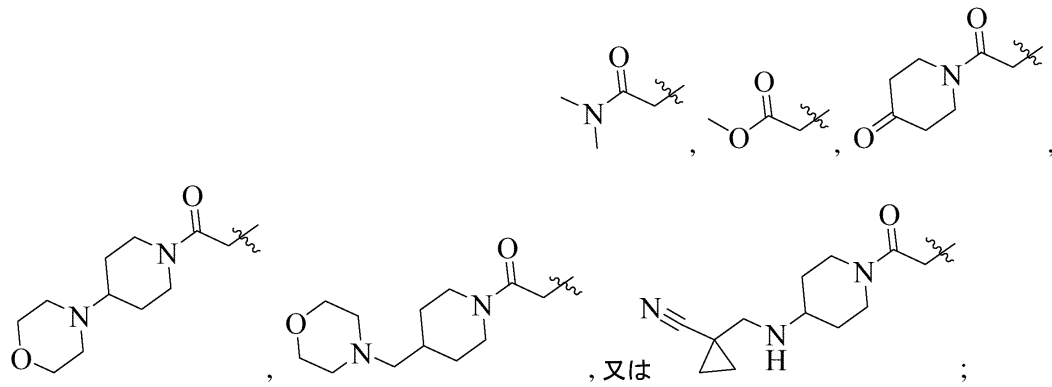
40

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

50

R^1 は、水素、メチル、
【化 2 6】



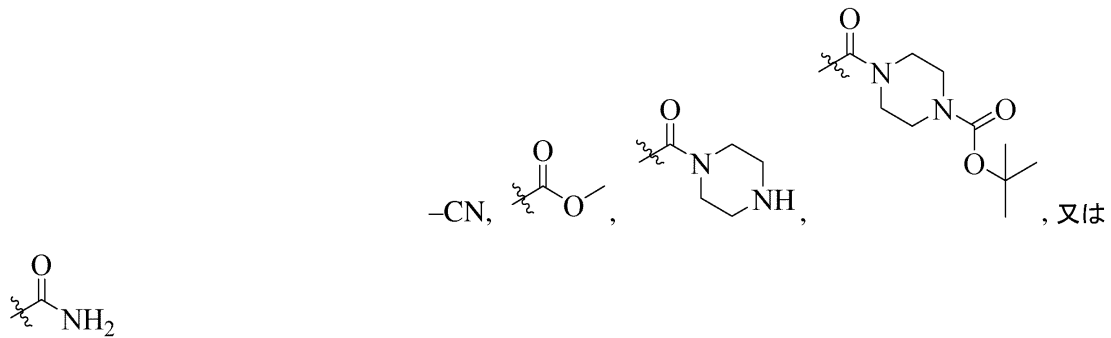
10

から選択され；

R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ であり；

R^n は、メチル、

【化 2 7】



20

から選択される)

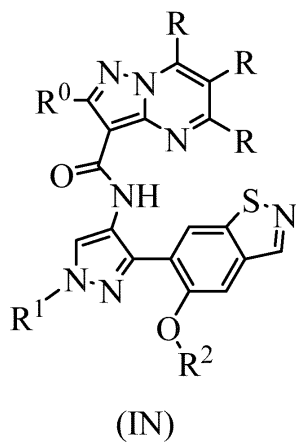
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

30

【0157】

幾つかの実施態様では、式 (I A) の化合物は、以下の構造：

【化 2 8】



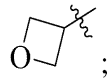
40

(式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素又は

【化 2 9】



であり；

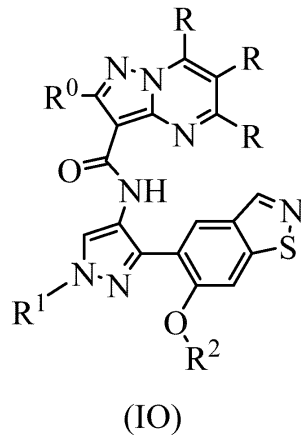
R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である）
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0158】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

10

【化 3 0】



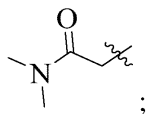
20

（式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素又は

【化 3 1】



30

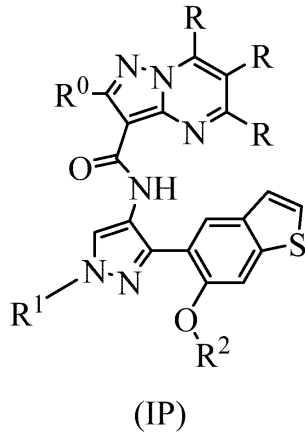
であり；

R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である）
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0159】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化 3 2】



10

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり、 R^2 は、 $-CH_3$ である)

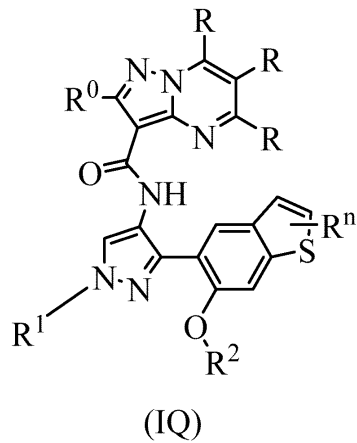
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0160】

20

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物は、以下の構造：

【化 3 3】



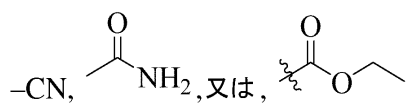
30

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり； R^2 は、 $-CH_3$ であり； R^n は、

40

【化 3 4】



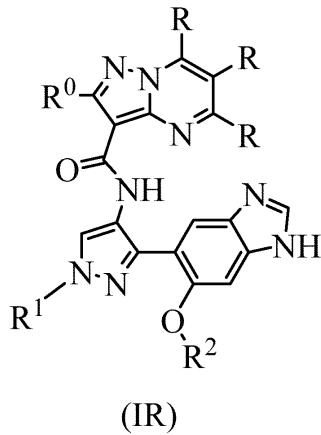
から選択される)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0161】

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物は、以下の構造：

【化 3 5】



10

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり； R^2 は、 $-CH_3$ である)

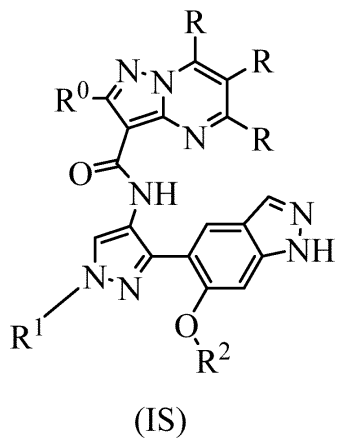
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0162】

20

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物は、以下の構造：

【化 3 6】



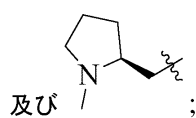
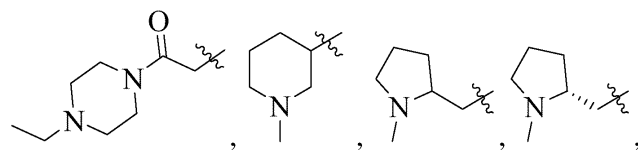
30

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素、

【化 3 7】

40



から選択され；

 R^2 は、 $-CH_3$ 又は $-CHF_2$ である)

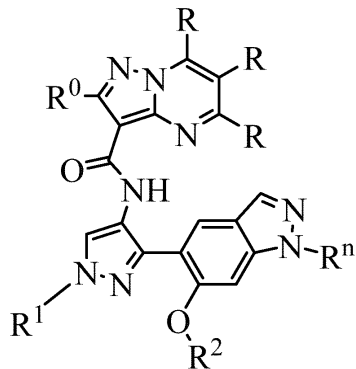
50

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0163】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化38】



(IT)

10

（式中、

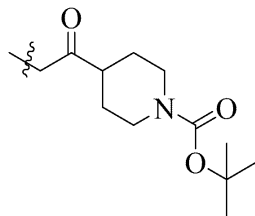
R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素であり；

R^2 は、 $-CHF_2$ であり；

R_n は、

【化39】



30

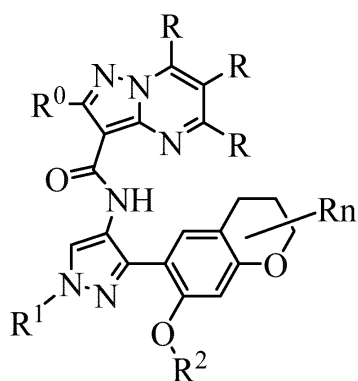
である）

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0164】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化40】



(IU)

40

（式中、

50

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素であり；

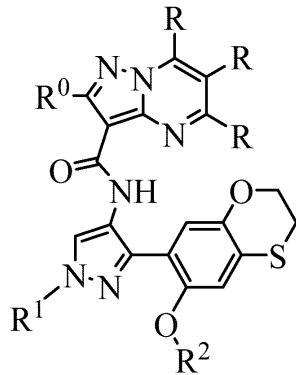
R^2 は、 $-CHF_2$ であり；

R^n は、 $=O$ 及びメチルから選択される 1 つ以上の基である）
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0165】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化41】



(IV)

10

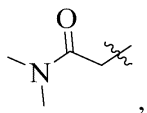
20

（式中、

R^0 及び R のそれぞれは、水素であり；

R^1 は、水素、

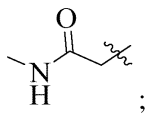
【化42】



30

及び

【化43】



の中から選択され；

R^2 は、 $-CHF_2$ である）

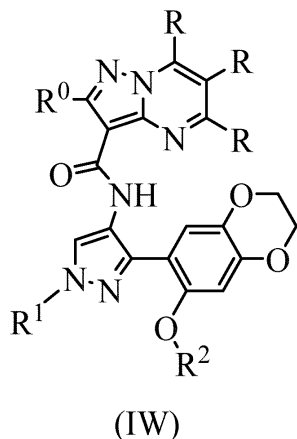
を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

40

【0166】

幾つかの実施態様では、式（IA）の化合物は、以下の構造：

【化 4 4】



10

(式中、

 R^0 及び R のそれぞれは、水素であり； R^1 は、水素であり、 R^2 は、 $-\text{CHF}_2$ である)

を有するか、又はその薬学的に許容し得る塩である。

【0167】

20

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

2- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] 酢酸；

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1- [2- [4- (モルホリノメチル) -1-ピペリジル] -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1-メチル-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

30

N- [3- [3- (ジフルオロメトキシ) -2-ナフチル] -1- (3-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2-オキソ-2- (1-ピペリジル) エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

メチル 5- (ジフルオロメトキシ) -6- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフエン-2-カルボキシラート；

メチル 2- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾチオフエン-6-イル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセタート；

40

tert-ブチル 4- [5- (ジフルオロメトキシ) -6- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフエン-2-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシラート；

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2- (ピペラジン-1-カルボニル) ベンゾチオフエン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；

50

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [1- (2-アミノエチル) -3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2- (ヒドロキシメチル) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) クロマン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

tert-ブチル 4- [2- [6- (ジフルオロメトキシ) -5- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) -1H-ピラゾール-3-イル] インダゾール-1-イル] アセチル] ピペリジン-1-カルボキシラート;

メチル 2- [3- [2-シアノ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾチオフェン-6-イル] -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-1-イル] アセタート;

tert-ブチル 4- [5- (ジフルオロメトキシ) -6- [1-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ) ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボニル] ピペラジン-1-カルボキシラート;

N- [5- [6- (ジフルオロメトキシ) -1H-インダゾール-5-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (5-メトキシ-2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (2-カルバモイル-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (2-シアノ-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) インダン-5-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (6-メトキシインダン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (3-メトキシ-2-ナフチル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (7-メトキシ-6-イソキノリル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N- [3- (5-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル) -1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ル-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-(6-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[5-(6-メトキシベンゾチオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-(5-メトキシベンゾチオフェン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

エチル 6-メトキシ-5-[4-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート;

10

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[2-(アミノメチル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[(3S)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[(3R)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

30

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-3-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-3-[(2R)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

40

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサ

50

ミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
オキサジン－7－イル]－1－[2－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル)
－2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3
－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－(3, 6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル)－
2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－
カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－オキソ－2－(1－ピペリジル)エチル]ピラゾール
－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

10

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－(4－ヒドロキシ－1－ピペリジル)－2－オキソ－
エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミ
ド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－1H－インダゾール－5－イル]－1－[
2－(4－エチルピペラジン－1－イル)－2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル
]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－(5－メトキシベンゾチオフェン－6－イル)－1－[2－(4－モルホリ
ノー1－ピペリジル)－2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5
－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

20

N－[3－[2－シアノー5－(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン－6－イル]
－1－[2－(4－モルホリノー1－ピペリジル)－2－オキソ－エチル]ピラゾール－
4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[2－カルバモイル－5－(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン－6－
イル]－1－[2－(4－モルホリノー1－ピペリジル)－2－オキソ－エチル]ピラゾ
ール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[3－(ジフルオロメトキシ)－2－ナフチル]－1－[2－(4－モルホ
リノー1－ピペリジル)－2－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1,
5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

30

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－(4－モルホリノー1－ピペリジル)－2－オキソ－
エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミ
ド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾ
チアジン－7－イル]－1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－2
－オキソ－エチル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カ
ルボキサミド；

N－[3－[2－シアノー5－(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン－6－イル]
－1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－2－オキソ－エチル]ピ
ラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

40

N－[3－[2－カルバモイル－5－(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン－6－
イル]－1－[2－[4－(モルホリノメチル)－1－ピペリジル]－2－オキソ－エチ
ル]ピラゾール－4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[2－カルバモイル－5－(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン－6－
イル]－1－[2－オキソ－2－(4－オキソ－1－ピペリジル)エチル]ピラゾール－
4－イル]ピラゾロ[1, 5－a]ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[1－[2－[4－[2－シアノエチル(メチル)アミノ]－1－ピペリジル]－
2－オキソ－エチル]－3－[3－(ジフルオロメトキシ)－2－ナフチル]ピラゾール

50

－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[2－カルバモイル－５－（ジフルオロメトキシ）ベンゾチオフェン－６－イル]－１－[2－[4－[(1－シアノシクロプロピル)メチルアミノ]－１－ピペリジル]－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[5－（ジフルオロメトキシ）ベンゾチオフェン－６－イル]－１－[2－[4－（モルホリノメチル）－１－ピペリジル]－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[5－（ジフルオロメトキシ）ベンゾチオフェン－６－イル]－１－[2－（４－モルホリノ－１－ピペリジル）－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

10

N－[3－[3－（ジフルオロメトキシ）－２－ナフチル]－１－[2－（４－エチルピペラジン－１－イル）－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[3－（ジフルオロメトキシ）－２－ナフチル]－１－[2－（４－ホルミルピペラジン－１－イル）－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[3－（ジフルオロメトキシ）－２－ナフチル]－１－[2－[4－[2－（ジメチルアミノ）－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]－２－オキソ－エチル] ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

20

tert－ブチル 4－[2－[3－[3－（ジフルオロメトキシ）－２－ナフチル]－４－（ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボニルアミノ）ピラゾール－１－イル]アセチル]ピペラジン－１－カルボキシラート；

N－[3－[3－（ジフルオロメトキシ）－２－ナフチル]－１－（２－オキソ－２－ピペラジン－１－イル－エチル）ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－３，４－ジヒドロ－２H－１，４－ベンゾチアジン－７－イル]－１－[[（2R）－１－メチルピロリジン－２－イル]メチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－３－オキソ－４H－１，４－ベンゾチアジン－７－イル]－１－[[（2R）－１－メチルピロリジン－２－イル]メチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

30

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－１H－インダゾール－５－イル]－１－（１－メチル－３－ピペリジル）ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－１H－インダゾール－５－イル]－１－[（１－メチルピロリジン－２－イル）メチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－１H－インダゾール－５－イル]－１－[[（2S）－１－メチルピロリジン－２－イル]メチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

40

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－１H－インダゾール－５－イル]－１－[[（2R）－１－メチルピロリジン－２－イル]メチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－３，４－ジヒドロ－２H－１，４－ベンゾチアジン－７－イル]－１－[2－[[（3R）－テトラヒドロフラン－３－イル]アミノ]エチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－３－カルボキサミド；

N－[3－[6－（ジフルオロメトキシ）－３－オキソ－４H－１，４－ベンゾチアジン－７－イル]－１－[2－（メチルアミノ）エチル]ピラゾール－４－イル] ピラゾロ

50

- [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[1-(2-アミノエチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-(2-モルホリノエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-エチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 メチル 2-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-4-(ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]アセタート；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド；
 N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]

-] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2-オキソ-2- (1-ピペリジル) エチル] 10
] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [5- (ジフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル] -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] 20
] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [7- (ジフルオロメトキシ) -3, 3-ジメチル-4-オキソクロマン-6-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [2- (メチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル] -1- [2- (メチルアミノ) -2-オキソ-エチル] 30
] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [(2R) -6- (ジフルオロメトキシ) -2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサチン-7-イル] -1- [2- (メチルアミノ) -2-オキソ-エチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾオキサチン-7-イル] -1- [2- (ジメチルアミノ) -2-オキソ-エチル] 40
] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(2R) -2-ヒドロキシブチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- [(2S) -2-ヒドロキシブチル] ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;
 N- [3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -1- (オキサゾール-2-イルメチル) ピラゾール-4-イル 50

〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕-1-（オキサゾール-2-イルメチル）ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕-1-（1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル）ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕-1-〔（1-メチルテトラゾール-5-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

10

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕-1-〔（2-メチルテトラゾール-5-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔5-（ジフルオロメトキシ）-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル〕-1-〔2-（ジメチルアミノ）-2-オキソ-エチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔2-〔エチル（メチル）アミノ〕-2-オキソ-エチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕-1-〔（1-メチルトリアゾール-4-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

20

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔2-（3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル）-2-オキソ-エチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔（3-メチルトリアゾール-4-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔（4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

30

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔（1-メチルテトラゾール-5-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-〔（2-メチルテトラゾール-5-イル）メチル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕-1-メチル-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

40

N-〔1-〔2-（3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）-2-オキソ-エチル〕-3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔3-〔5-（ジフルオロメトキシ）-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル〕-1-（オキセタン-3-イル）ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド；

N-〔1-（シアノメチル）-3-〔6-（ジフルオロメトキシ）-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル〕ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5

50

－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾチアジン－7－イル]－1－(2－オキソテトラヒドロフラン－3－イル) ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－1, 2－ベンゾチアゾール－5－イル]－1－[2－(ジメチルアミノ)－2－オキソ－エチル] ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[1－(シアノメチル)－3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル] ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1－(2－オキソテトラヒドロフラン－3－イル) ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ) スピロ [2, 4－ジヒドロ－1, 4－ベンゾキサジン－3, 3'－オキセタン]－7－イル]－1－メチル－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[(2S)－6－(ジフルオロメトキシ)－2－メチル－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－2, 2－ジメチル－3, 4－ジヒドロ－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1－メチル－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾオキサチン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[5－(ジフルオロメトキシ)－1, 2－ベンゾチアゾール－6－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－1, 2－ベンゾチアゾール－5－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；及び

イソプロピル 3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－4－(ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボニルアミノ) ピラゾール－1－カルボキシラートからなる群から選択される。

【0168】

幾つかの実施態様では、式 (IA) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1－[2－オキソ－2－(1－ピペリジル)エチル] ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾオキサジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3, 4－ジヒドロ－2H－1, 4－ベンゾチアジン－7－イル]－1H－ピラゾール－4－イル] ピラゾロ [1, 5－a] ピリミジン－3－カルボキサミド；

N－[3－[6－(ジフルオロメトキシ)－3－オキソ－4H－1, 4－ベンゾチアジ

10

20

30

40

50

ン-7-イル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-(5-メトキシ-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

10

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[(3S)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[(3R)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

20

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

30

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド;

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド; 及び

40

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチルピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

からなる群から選択される。

【0169】

また、実施例1～154若しくは表1から選択される化合物、又はその任意の組み合わせが提供される。

【表 1】

表 1. 本発明による代表的な化合物

実施例	立体化学	構造	名称
1			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
2			2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]酢酸
3			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
4			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

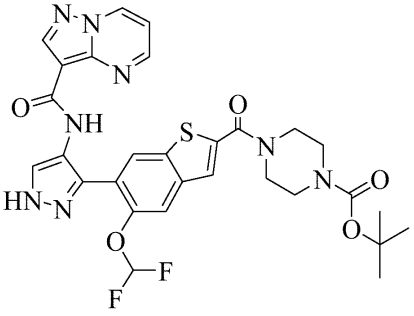
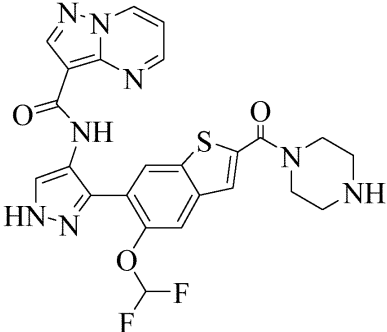
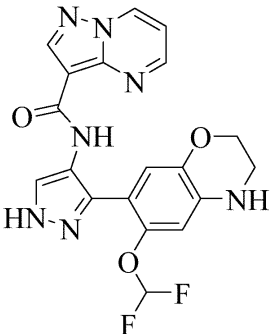
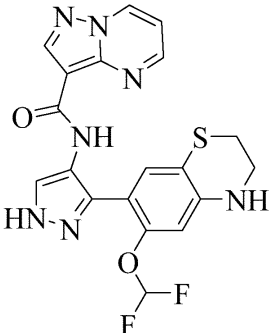
40

5	ラセミ		N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-(3-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
6			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
7			メチル 5-(ジフルオロメトキシ)-6-[4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート
8			メチル 2-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]アセタート

10

20

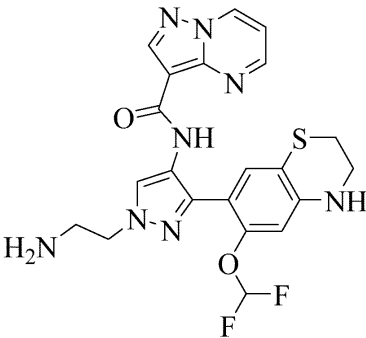
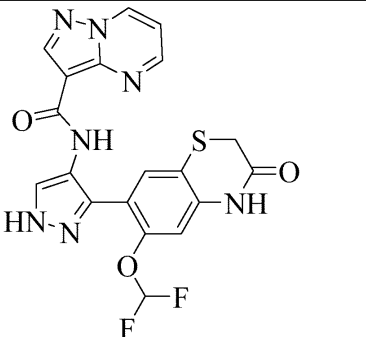
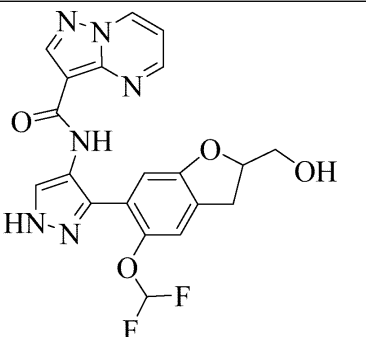
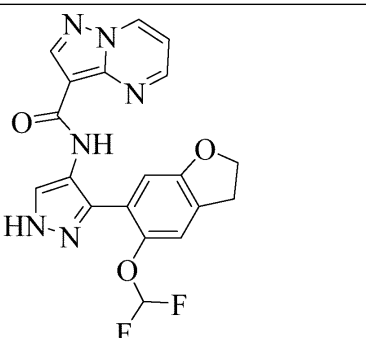
30

9			tert-ブチル 4-[5-(ジフルオロメトキシ)-6-[4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチオフェン-2-カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシラート
10			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゾチオフェン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
11			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
12			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

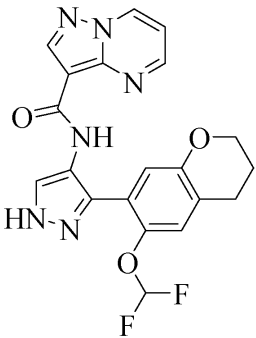
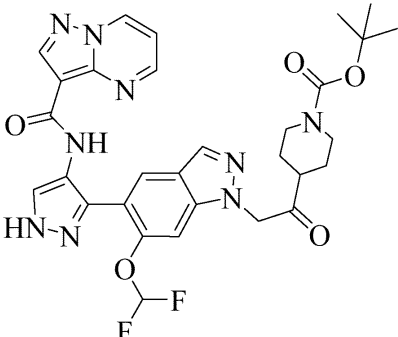
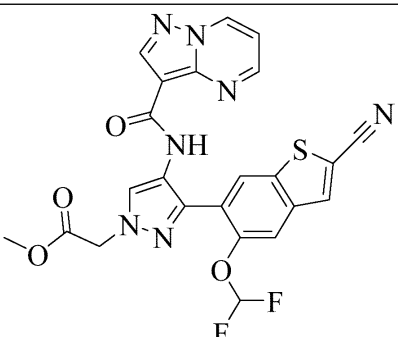
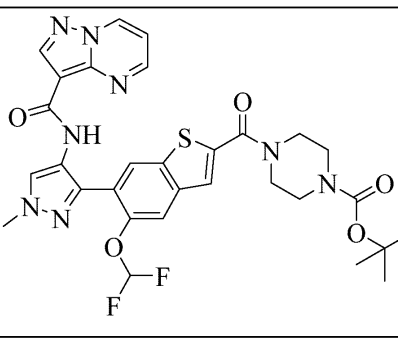
30

13			N-[1-(2-アミノエチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
14			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
15	ラセミ		N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
16			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

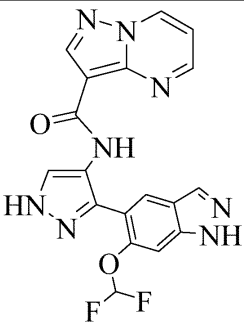
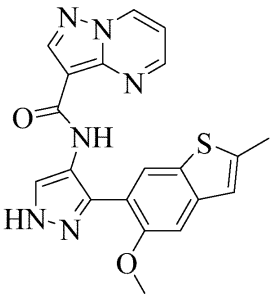
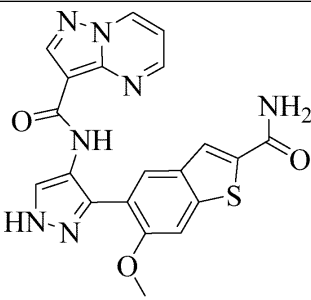
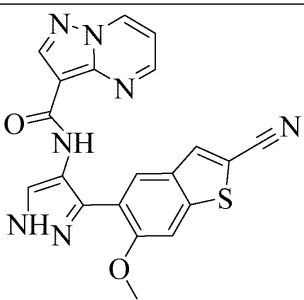
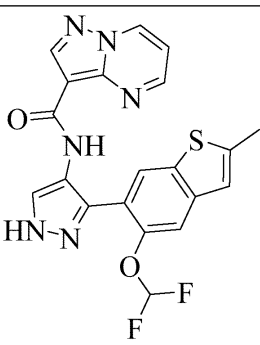
30

17			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)クロマン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
18			tert-ブチル 4-[2-[6-(ジフルオロメトキシ)-5-[4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]インダゾール-1-イル]アセチル]ピペリジン-1-カルボキシラート
19			メチル 2-[3-[2-シアノ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]アセタート
20			tert-ブチル 4-[5-(ジフルオロメトキシ)-6-[1-メチル-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-3-イル]ベンゾチオフェン-2-カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

10

20

30

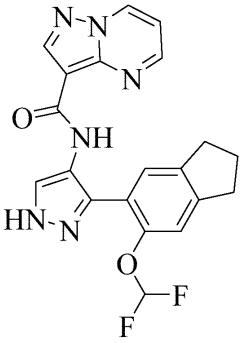
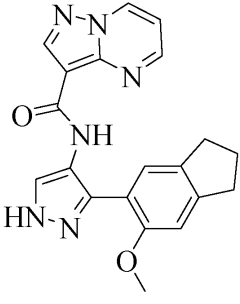
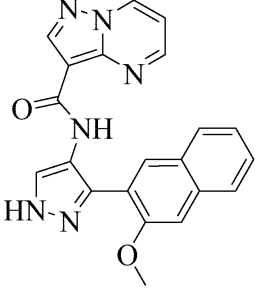
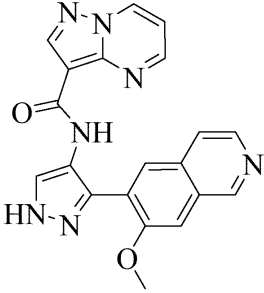
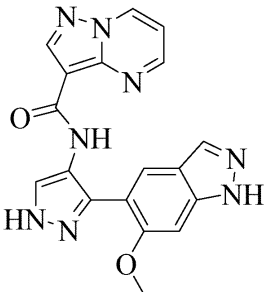
21			N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
22			N-[3-(5-メトキシ-2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
23			N-[3-(2-カルバモイル-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
24			N-[3-(2-シアノ-6-メトキシ-ベンゾチオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
25			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-ベンゾチオフェン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

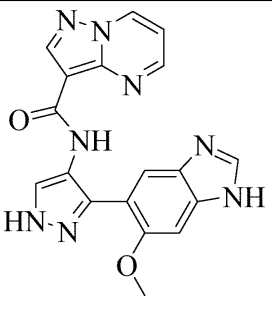
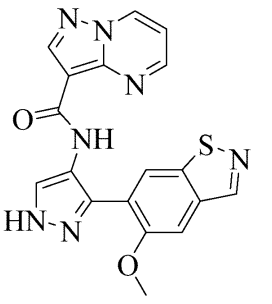
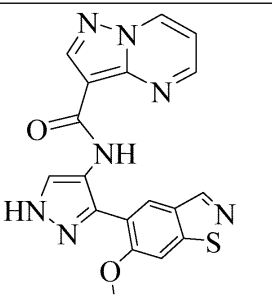
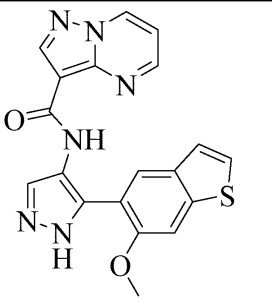
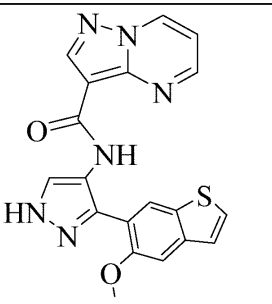
26		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)インダン-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
27		N-[3-(6-メトキシインダン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
28		N-[3-(3-メトキシ-2-ナフチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
29		N-[3-(7-メトキシ-6-イソキノリル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
30		N-[3-(6-メトキシ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

31			N-[3-(6-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
32			N-[3-(5-メトキシ-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
33			N-[3-(6-メトキシ-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
34			N-[5-(6-メトキシベンゾチオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
35			N-[3-(5-メトキシベンゾチオフェン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

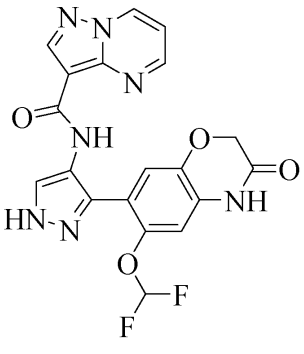
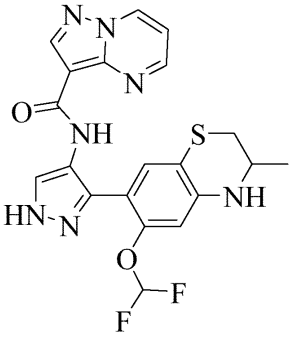
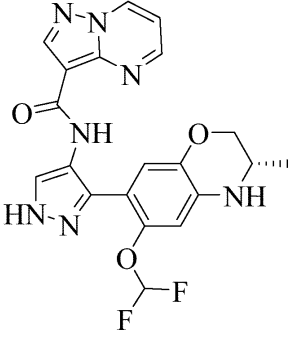
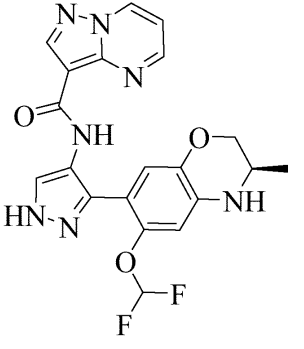
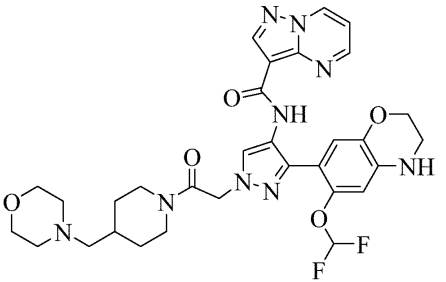
40

36			エチル 6-メトキシ-5-[4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチオフェン-2-カルボキシラート
37	ラセミ		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
38	ラセミ		N-[3-[2-(アミノメチル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
39	ラセミ		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

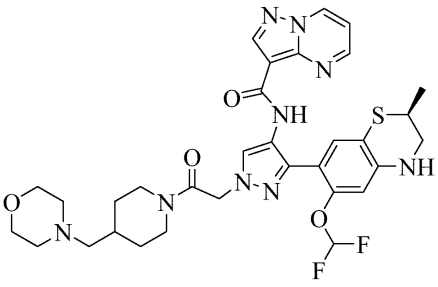
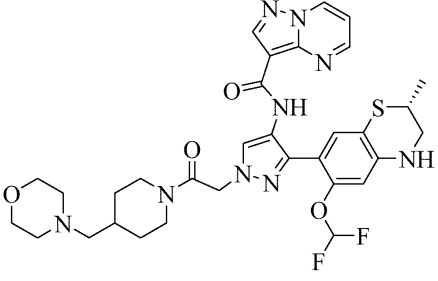
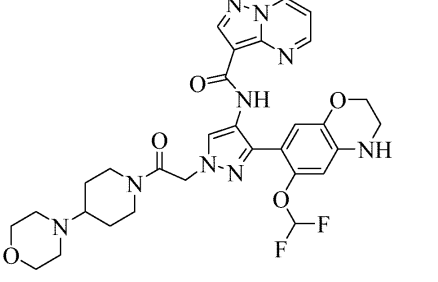
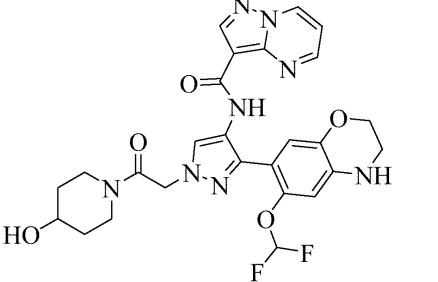
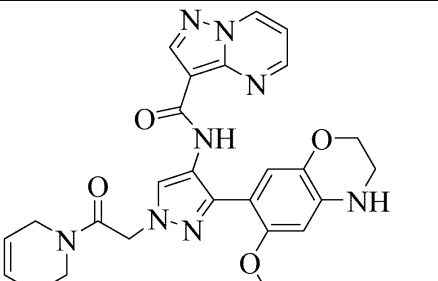
40			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
41	ラセミ		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
42	単一の既知の立体異性体		N-[3-[(3S)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
43	単一の既知の立体異性体		N-[3-[(3R)-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
44			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

45	単一の既知の 立体異性体		N-[1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソエチル]-3-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
46	単一の既知の 立体異性体		N-[1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソエチル]-3-[(2R)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
47			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソエチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
48			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-2-オキソエチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
49			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

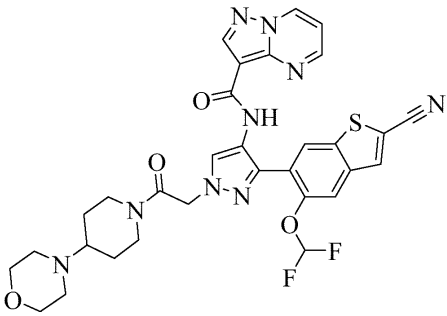
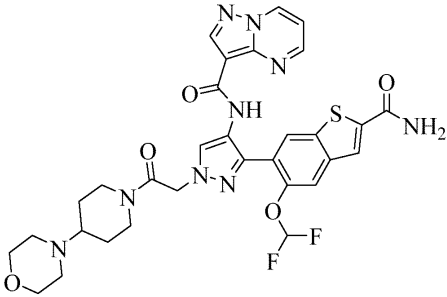
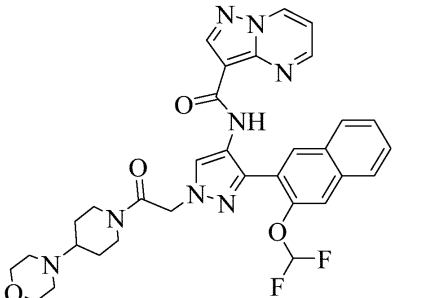
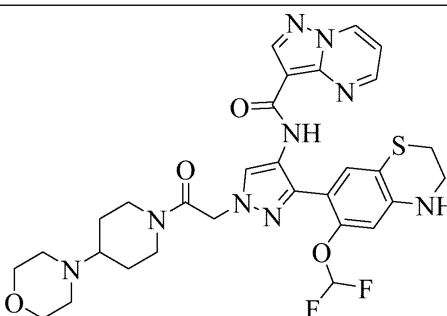
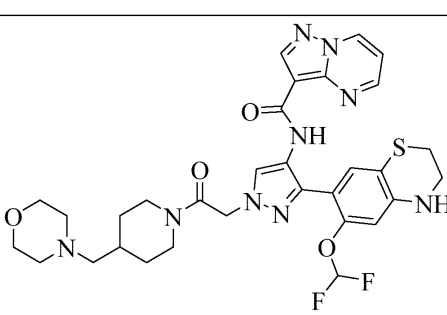
50			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
51			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
52			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
53			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
54			N-[3-(5-メトキシベンゾチオフェン-6-イル)-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

55			N-[3-[2-シアノ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
56			N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
57			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
58			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
59			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

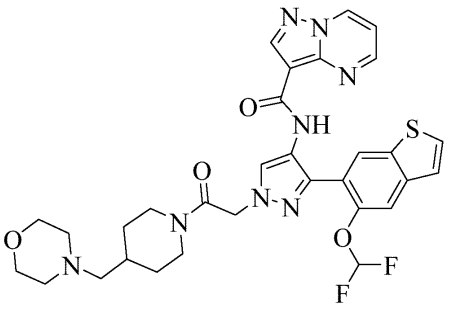
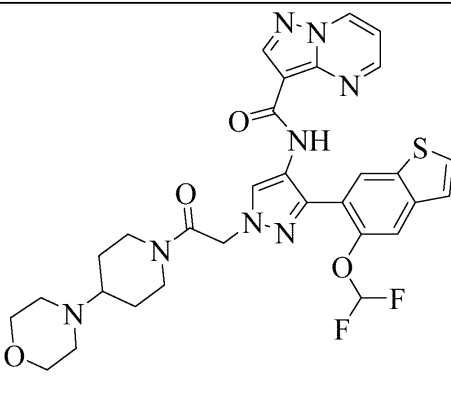
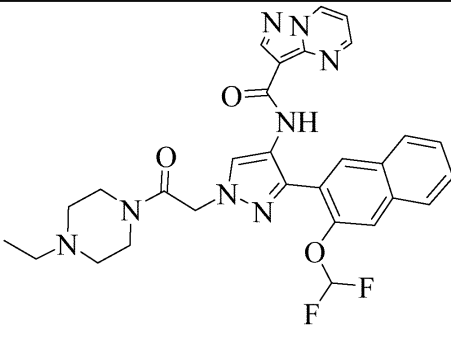
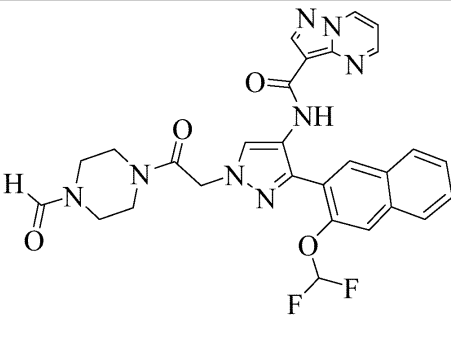
60		N-[3-[2-シアノ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
61		N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
62		N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-オキソ-2-(4-オキソ-1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
63		N-[1-[2-[4-[2-シアノエチル(メチル)アミノ]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]-3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
64		N-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフエン-6-イル]-1-[2-[4-[(1-シアノシクロプロピル)メチルアミノ]-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

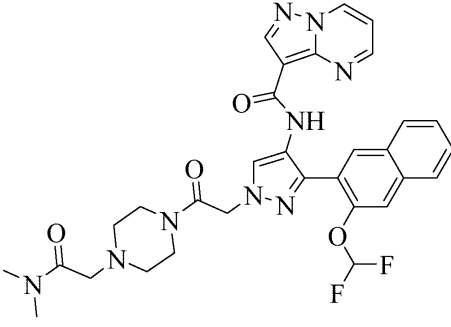
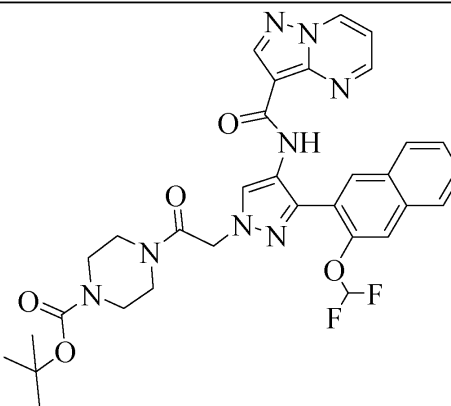
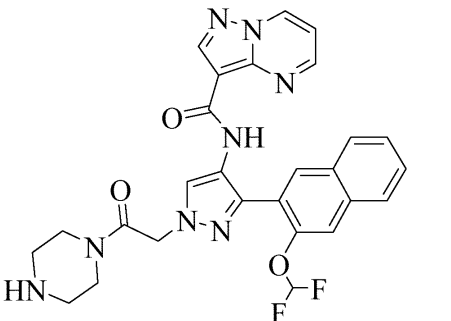
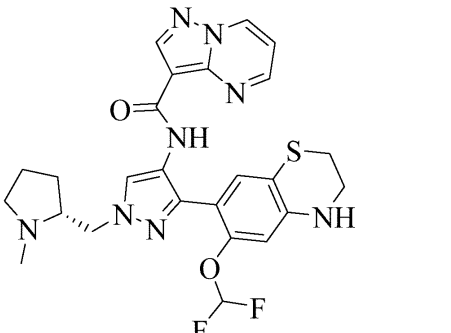
65			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-[4-(モルホリノメチル)-1-ピペリジル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
66			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[2-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
67			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
68			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

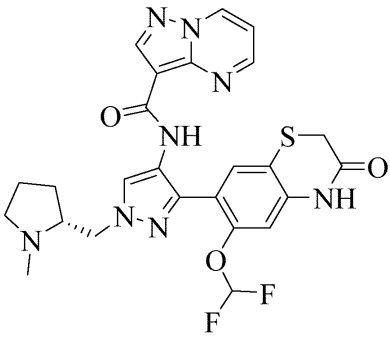
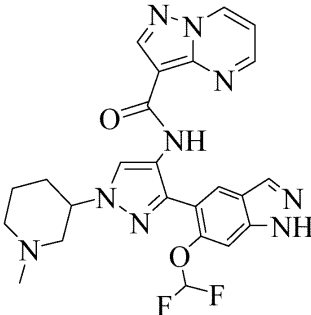
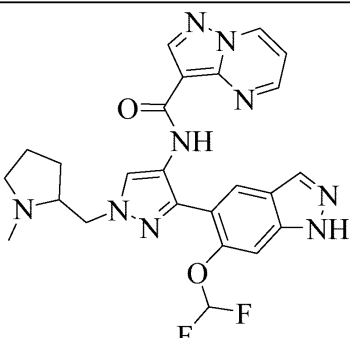
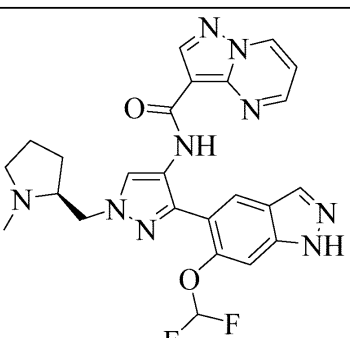
10

20

30

40

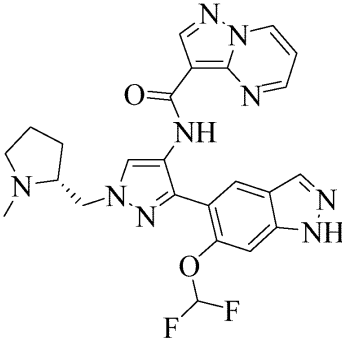
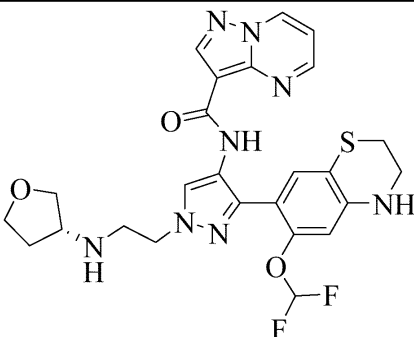
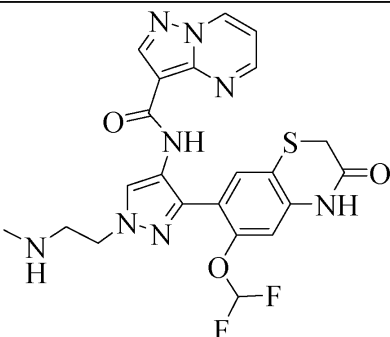
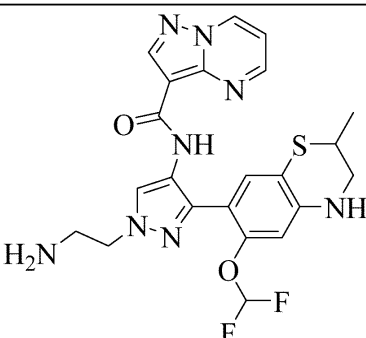
69			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[2-[4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	10
70			tert-ブチル 4-[2-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]アセチル]ピペラジン-1-カルボキシラート	20
71			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イル-エチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	30
72			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[[2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	40

73			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
74	ラセミ		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-3-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
75	ラセミ		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
76	単一の既知の立体異性体		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

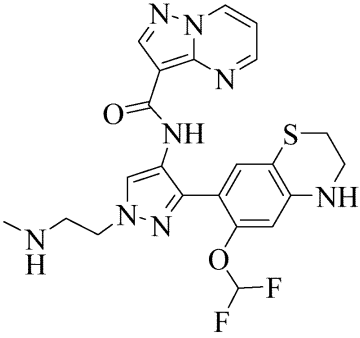
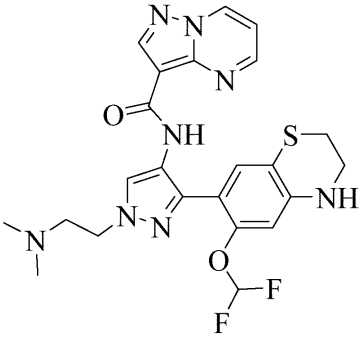
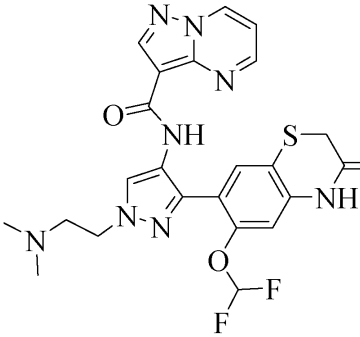
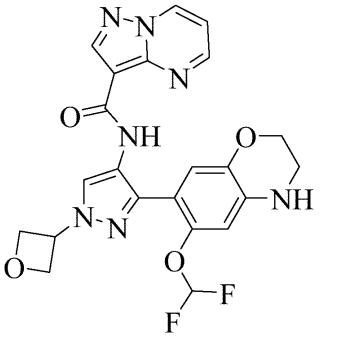
30

77	単一の既知の 立体異性体		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
78	単一の既知の 立体異性体		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]アミノ]エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
79			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
80	ラセミ		N-[1-(2-アミノエチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

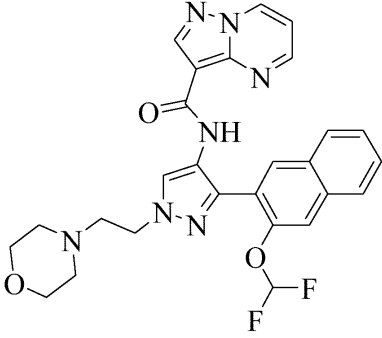
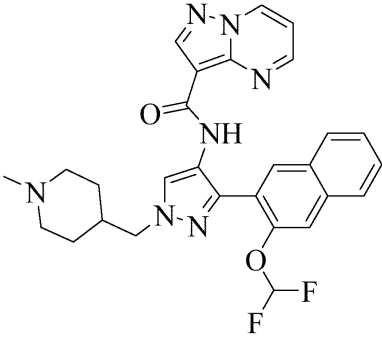
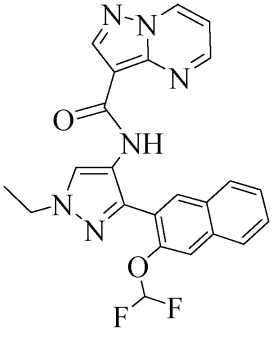
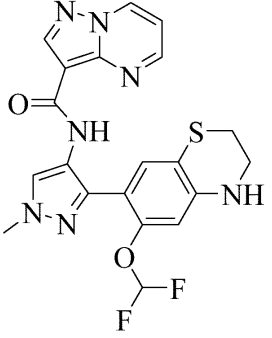
30

81			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
82			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
83			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
84			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

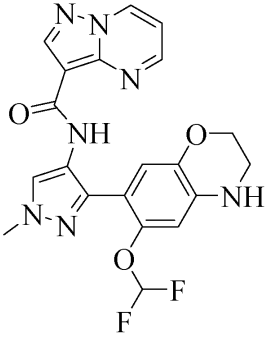
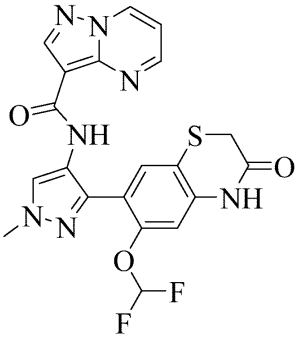
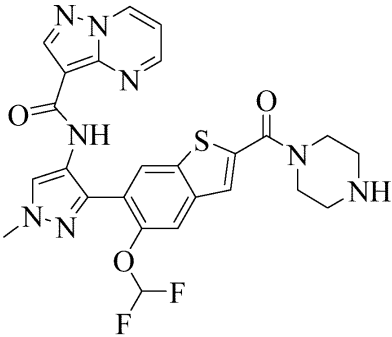
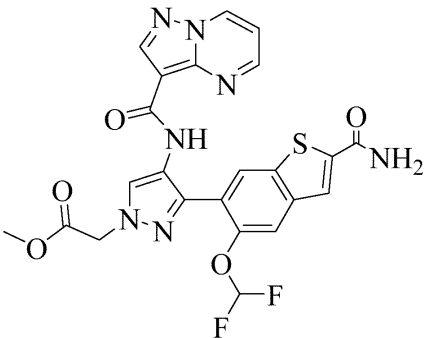
30

85			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-(2-モルホリノエチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
86			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-[(1-メチル-4-ピペリジル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
87			N-[3-[3-(ジフルオロメトキシ)-2-ナフチル]-1-エチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
88			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

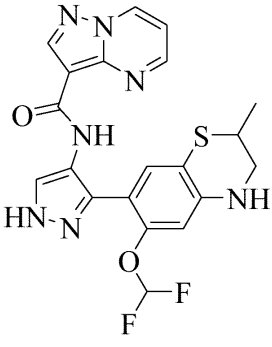
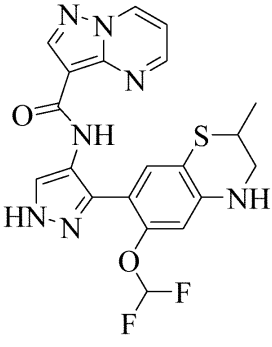
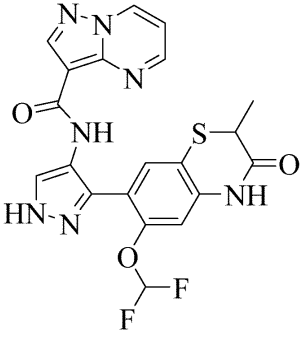
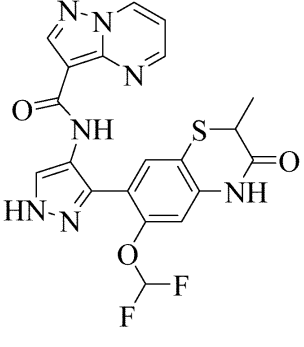
30

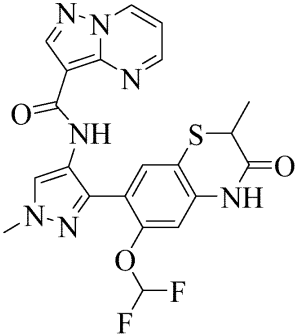
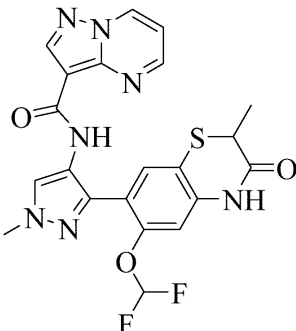
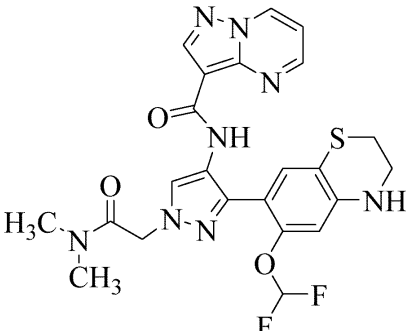
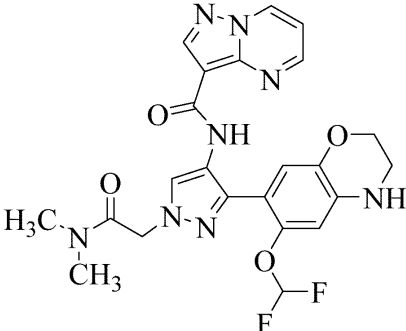
89			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
90			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
91			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ピペラジン-1-カルボニル)ベンゾチオフェン-6-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
92			メチル 2-[3-[2-カルバモイル-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾチオフェン-6-イル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-イル]アセタート

10

20

30

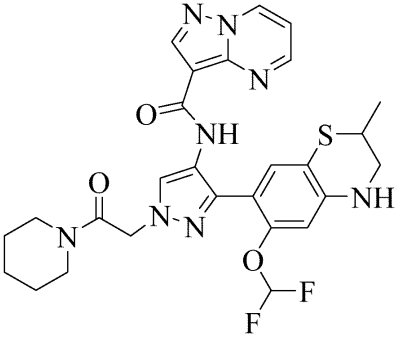
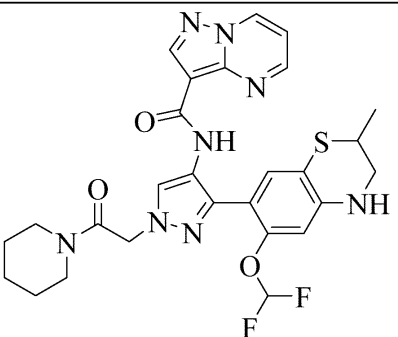
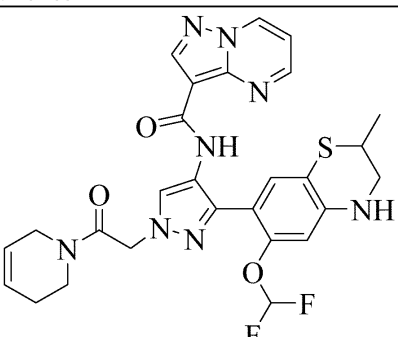
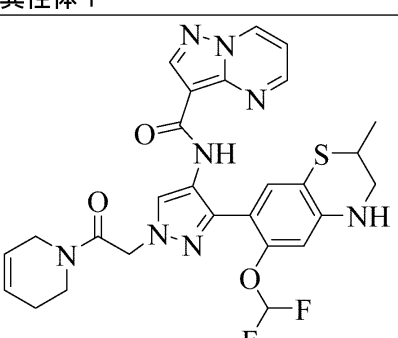
93	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	10
94	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	20
95	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	30
96	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	40

97	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
98	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
99			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
100			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

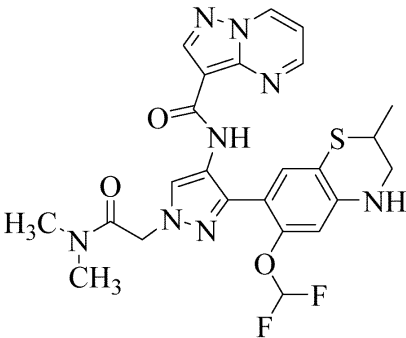
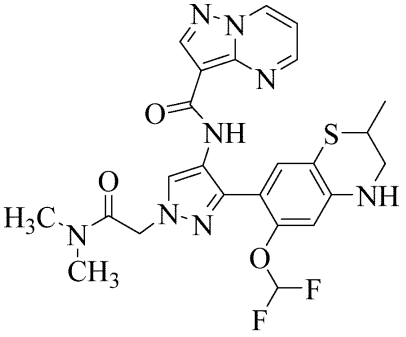
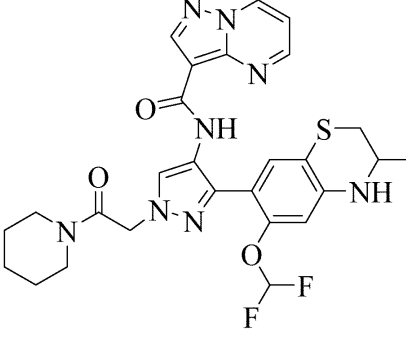
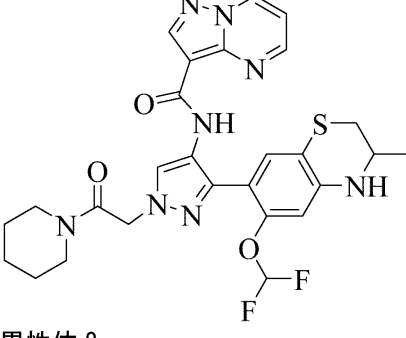
101	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
102	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
103	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
104	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

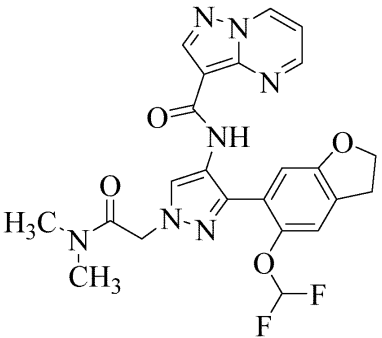
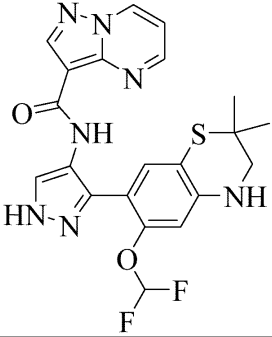
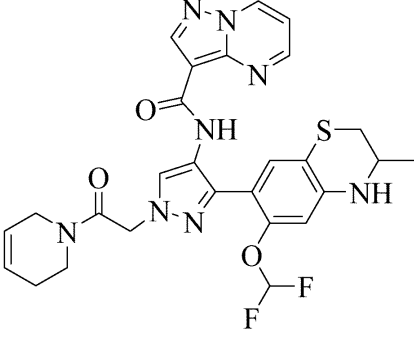
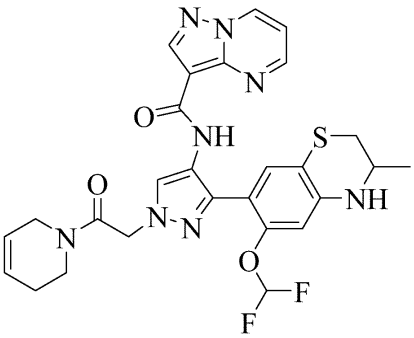
105	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
106	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
107	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
108	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(1-ピペリジル)エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

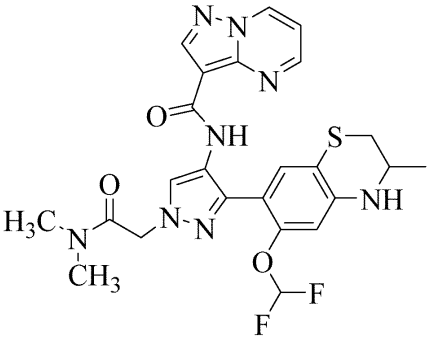
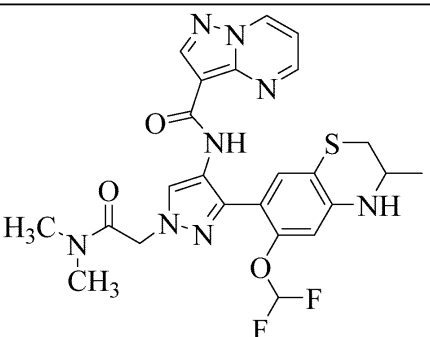
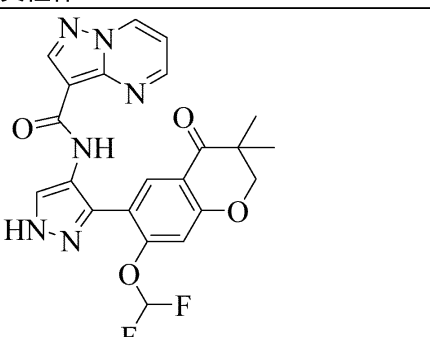
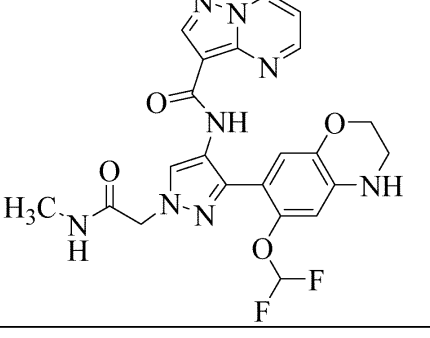
40

109			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
110			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
111	単一の未知の立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
112	単一の未知の立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

113	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	10
114	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	20
115			N-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-3,3-ジメチル-4-オキソ-クロマン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	30
116			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	

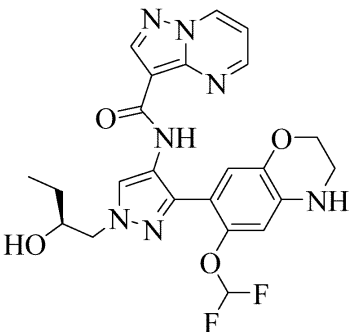
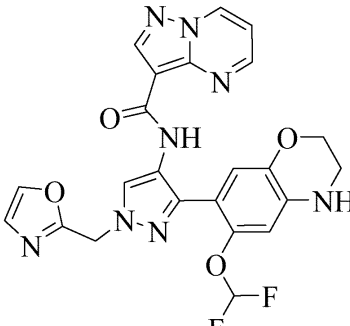
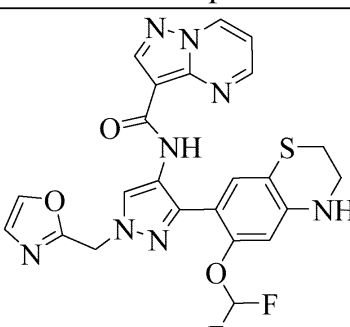
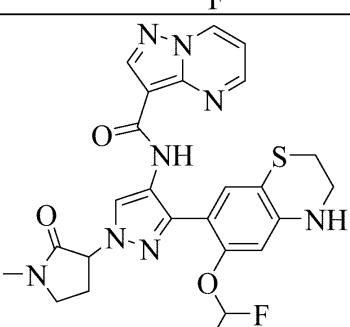
117			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
118	単一の既知の立体異性体		N-[3-[(2R)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
119			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1-[2-(メチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
120			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
121	単一の既知の立体異性体		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

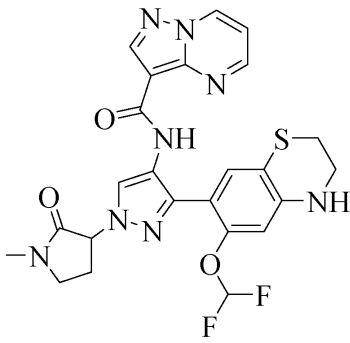
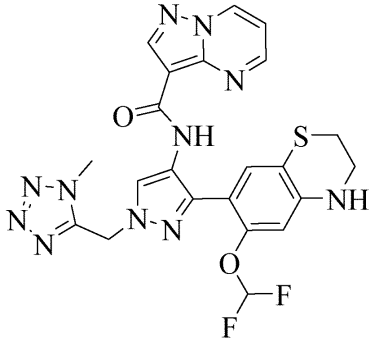
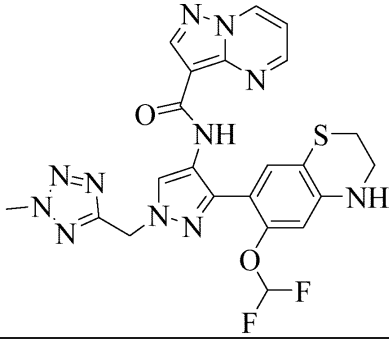
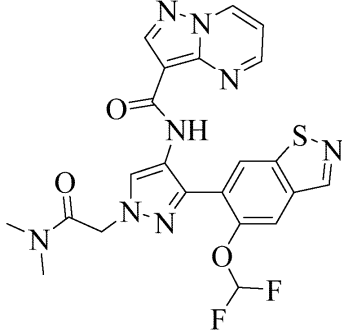
40

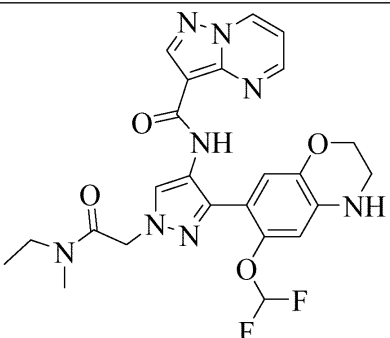
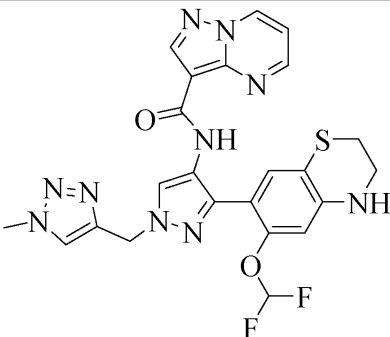
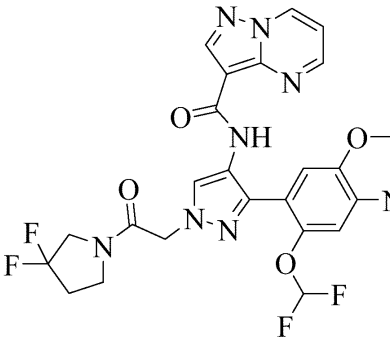
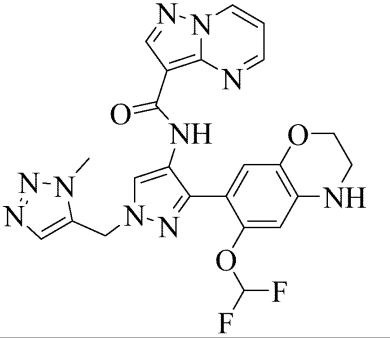
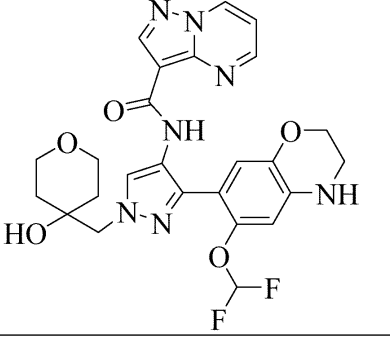
122	単一の既知の 立体異性体		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[(2S)-2-ヒドロキシブチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
123			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
124			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(オキサゾール-2-イルメチル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
125	単一の未知の 立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

126	単一の未知の 立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(1-メチル-2-オキソ-ピロリジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	10
127			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	20
128			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	30
129			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	

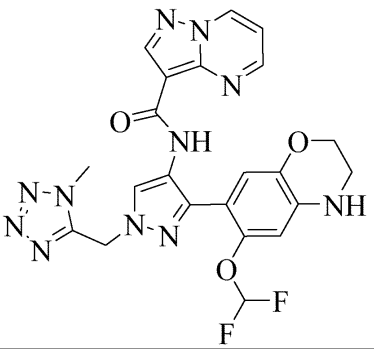
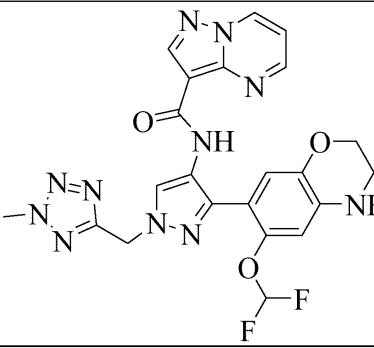
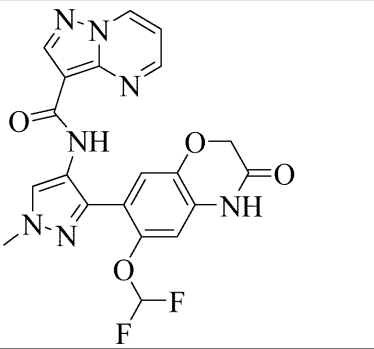
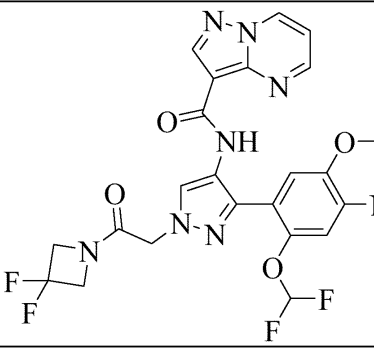
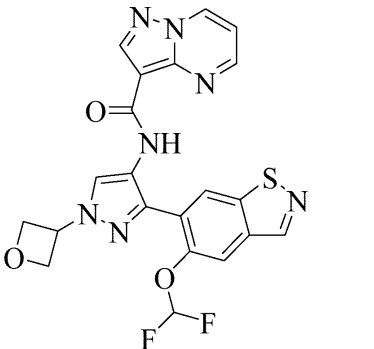
130			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[2-[エチル(メチル)アミノ]-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
131			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[(1-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
132			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
133			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[(3-メチルトリアゾール-4-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
134			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

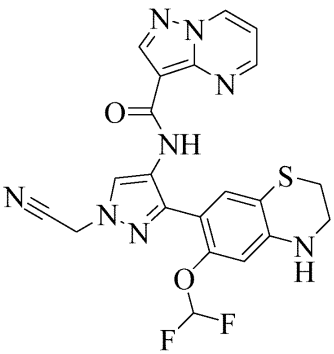
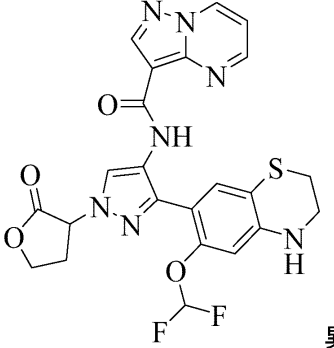
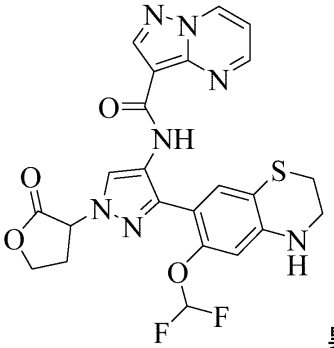
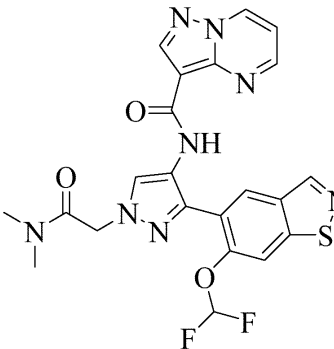
135			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[(1-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
136			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[(2-メチルテトラゾール-5-イル)メチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
137			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
138			N-[1-[2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
139			N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1-(オキセタン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

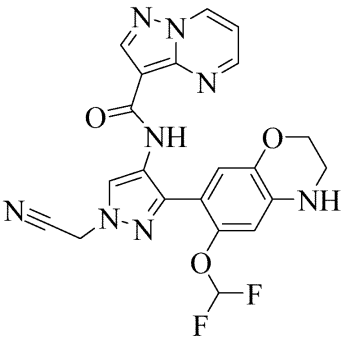
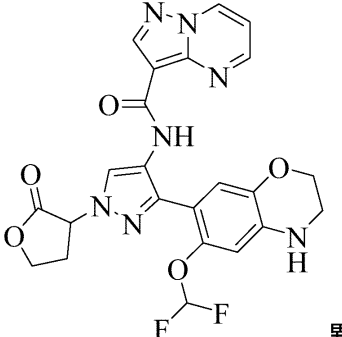
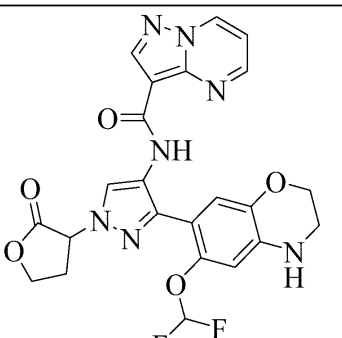
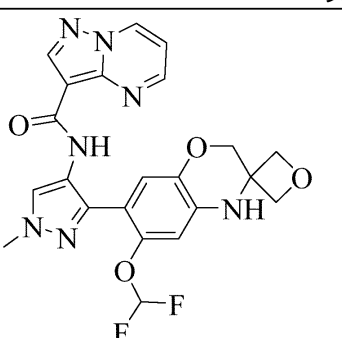
40

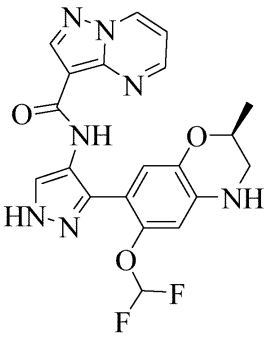
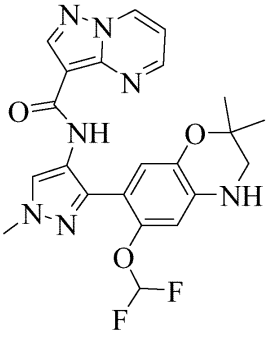
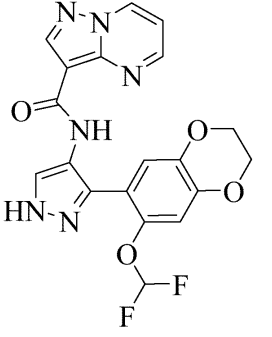
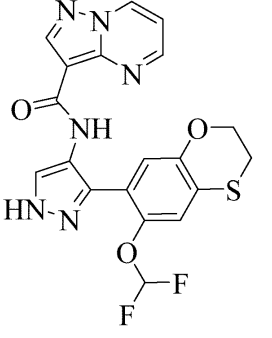
140			N-[1-(シアノメチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
141	単一の未知の立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
142	単一の未知の立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
143			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]-1-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソ-エチル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

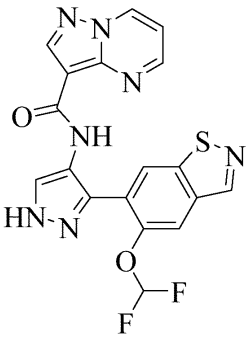
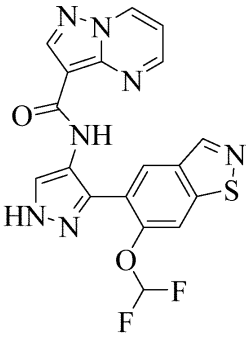
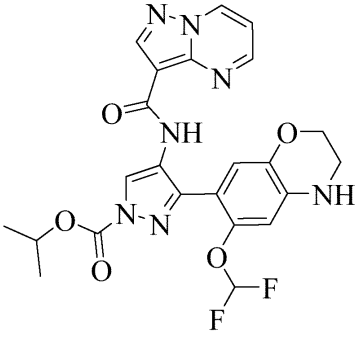
144			N-[1-(シアノメチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	
145	単一の未知の立体異性体	 異性体 1	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	10
146	単一の未知の立体異性体	 異性体 2	N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;ギ酸	20
147			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)スピロ[2,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-3,3'-オキセタン]-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド	30

148	単一の既知の 立体異性体		N-[3-[(2S) -6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
149			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチル-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
150			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
151			N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

10

20

30

152		N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド
153		N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;ギ酸
154		イソプロピル 3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルアミノ)ピラゾール-1-カルボキシラート

10

20

【0170】

30

本発明の化合物は、1個以上の不斉炭素原子を含有し得る。したがって、該化合物は、ジアステレオマー、鏡像異性体、又はこれらの混合物として存在し得る。該化合物の合成は、出発物質として又は中間体として、ラセミ体、ジアステレオマー、又は鏡像異性体を使用し得る。特定のジアステレオマー化合物の混合物は、クロマトグラフィー法又は結晶化法によって、分離され得るか、又は1つ以上の特定のジアステレオマーが富化され得る。同様に、鏡像異性体混合物も、同じ技術又は当技術分野において公知の他の技術を用いて、分離又は鏡像異性的に富化することができる。不斉の炭素又は窒素原子は、それぞれ、R又はSの配置であってよく、これら配置の両方が本発明の範囲内である。

【0171】

40

本明細書に示す構造では、任意の特定のキラル原子の立体化学が指定されていない場合、全ての立体異性体が意図され、本発明の化合物として含まれる。特定の配置を表す実線の(solid)くさび又は点線によって立体化学が指定されている場合、その立体異性体は、そのように指定され、規定される。特に指定しない限り、実線のくさび又は点線が用いられている場合、相対立体化学が意図される。

【0172】

他の一つの態様は、生理学的条件下で取り外されて、例えば加水分解されて本発明の化合物を生成する公知のアミノ保護基及びカルボキシ保護基を含む、式I Aの化合物、又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩のプロドラッグを含む。

【0173】

50

用語「プロドラッグ」とは、親薬物に比べて患者に対する有効性が低く、より活性の高い親型に、酵素的に又は加水分解的に活性化され又は変換され得る、薬学的活性物質の前駆体又は誘導体の形態を指す。例えば、Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986)及びStella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)を参照。プロドラッグは、リン酸エステル含有プロドラッグ、チオリン酸エステル含有プロドラッグ、硫酸エステル含有プロドラッグ、ペプチド含有プロドラッグ、D-アミノ酸修飾プロドラッグ、グリコシル化プロドラッグ、 β -ラクタム含有プロドラッグ、場合により置換されているフェノキシアセトアミド含有プロドラッグ、又は場合により置換されているフェニルアセトアミド含有プロドラッグ、並びに5-フルオロシトシン及び5-フルオロウリジンプロドラッグを含むが、これらに限定されない。

【0174】

プロドラッグの具体的なクラスは、アミノ、アミジノ、アミノアルキレンアミノ、イミノアルキレンアミノ、又はグアニジノ基における窒素原子が、ヒドロキシ基、アルキルカルボニル ($-CO-R$) 基、アルコキシカルボニル ($-CO-OR$)、又はアシルオキシアルキル-アルコキシカルボニル ($-CO-O-R-O-CO-R$) 基 (式中、Rは、一価又は二価の基、例えば、アルキル、アルキレン、又はアリールである)、又は式 $-C(O)-O-CP1P2$ -ハロアルキルを有する基 (式中、P1及びP2は、同じであるか又は異なり、水素、アルキル、アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アルキル、又はアリールである) で置換されている化合物である。具体的な実施態様では、該窒素原子は、式IAの化合物又はその部分式のアミジノ基の窒素原子のうちの1個である。プロドラッグは、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1~154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を、活性化基 (例えば、アシル基) と反応させて、例えば、該化合物中の窒素原子を、活性化アシル基の例示的なカルボニルに結合させることによって調製され得る。活性化カルボニル化合物の例は、カルボニル基に結合している脱離基を含有するものであり、例えば、ハロゲン化アシル、アシルアミン、アシルピリジニウム塩、アシルアルコキシド、アシルフェノキシド、例えば、p-ニトロフェノキシアシル、ジニトロフェノキシアシル、フルオロフェノキシアシル、及びジフルオロフェノキシアシルを含む。反応は一般に、 $-78 \sim 約50^{\circ}C$ 等の低温で、不活性溶媒中において実施される。また反応は、炭酸カリウム若しくは重炭酸ナトリウム等の無機塩基、又はピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミンを含むアミン等の有機塩基等の存在下で実施されてもよい。

【0175】

更なる種類のプロドラッグも包含される。例えば、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1~154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩の遊離カルボキシ基を、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115に概説されている通り、ヒドロキシ基を、リン酸エステル、ヘミコハク酸エステル、ジメチルアミノ酢酸エステル、又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基等 (これらに限定されない) に変換することによって、プロドラッグとして誘導体化され得る。ヒドロキシ基の炭酸エステルプロドラッグ、スルホン酸エステル、及び硫酸エステルと同様に、ヒドロキシ及びアミノ基のカルバミン酸エステルプロドラッグも含まれる。(アシルオキシ)メチル及び(アシルオキシ)エチルエーテル(アシル基は、場合によりエーテル、アミン、及びカルボン酸官能基(これらに限定されない)を含む基で置換されているアルキルエステルであり得るか、又はアシル基は、上記のアミノ酸エステルである)としての、ヒドロキシ基の誘導体化も包含される。この種のプロドラッグは、J. Med. Chem., (1996), 39:10に記載されている。より具体的な例は、 (C_1-C_6) アルカノイルオキシメチル、 $1-(C_1-C_6)$ アルカノイルオキ

シ) エチル、1-メチル-1-((C₁-C₆)アルカノイルオキシ)エチル、(C₁-C₆)アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、(C₁-C₆)アルカノイル、アルファ-アミノ(C₁-C₄)アルカノイル、アリールアシル及びアルファ-アミノアシル、又はアルファ-アミノアシル-アルファ-アミノアシル(各アルファ-アミノアシル基は、独立して、天然L-アミノ酸から選択される)、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)アルキル)₂、又はグリコシル(炭水化物のヘミアセタール型のヒドロキシル基の除去から得られるラジカル)等の基による、アルコール基の水素原子の置換を含む。

【0176】

「脱離基」とは、ある化学反応における第1の反応物質の一部分であって、その化学反応において、その第1の反応物質から外れる部分を指す。脱離基の例は、ハロゲン原子、アルコキシ基、及びスルホニルオキシ基を含むが、これらに限定されない。スルホニルオキシ基の例は、アルキルスルホニルオキシ基(例えば、メチルスルホニルオキシ(メシラート基)及びトリフルオロメチルスルホニルオキシ(トリフラート基))、及びアリールスルホニルオキシ基(例えば、p-トルエンスルホニルオキシ(トシラート基)及びp-ニトロスルホニルオキシ(ノシラート基))を含むが、これらに限定されない。

【0177】

ヤヌスキナーゼ阻害剤化合物の合成

本発明の化合物は、本明細書に記載される合成経路によって合成することができる。特定の実施態様では、本明細書に含まれる記載に加えて、又はこれを踏まえて、化学分野で周知のプロセスを用いてよい。出発物質は、Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.)等の商業的供給元から一般的に入手可能であるか、又は当業者に周知の方法を用いて容易に調製される(例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin(追補を含む)(Beilsteinオンラインデータベースを介しても入手可能である)、又はComprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984に一般的に記載されている方法によって調製される)。

【0178】

化合物は、単独で調製してもよく、又は少なくとも2種、例えば、5~1,000種の化合物又は10~100種の化合物を含む化合物ライブラリとして調製してもよい。化合物のライブラリは、コンビナトリアル「スプリット・アンド・ミックス」アプローチによって、又は液相若しくは固相化学のいずれかを用いる複数の平行合成によって、当業者に公知の手順によって調製され得る。したがって、本発明の更なる態様によれば、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1~154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を少なくとも2種含む化合物ライブラリが提供される。

【0179】

例示を目的として、以下の反応スキーム1~9は、本発明の化合物に加えて、重要な中間体を合成するための経路を提供する。個々の反応工程のより詳細な説明については、以下の実施例の項を参照されたい。当業者であれば、他の合成経路を用いてもよいことを理解するであろう。幾つかの具体的な出発物質及び試薬を以下で反応スキームに示して論じるが、様々な誘導体又は反応条件を提供するために他の出発物質及び試薬に置き換えることもできる。更に、以下に記載する方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の従来の化学を用い、本開示を考慮して更に改変することができる。

【0180】

本発明の化合物の調製では、中間体の遠隔官能基(例えば、一級又は二級アミン)の保護が必要になることがある。このような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製方法の条件に依存して変動する。好適なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、フェニルスルホニル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)を含

10

20

30

40

50

む。このような保護の必要性は、当業者によって容易に判定される。保護基及びその使用に関する一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

【0181】

本発明の化合物の合成において一般的に用いられ、様々な試薬及び条件を用いて実施することができる他の変換は、以下を含む：

(1) カルボン酸をアミンと反応させてアミドを形成する。このような転換は、当業者に公知の様々な試薬を用いて行うことができるが、包括的な総説は、*Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852に見出すことができる。

(2) 一般的に「Buchwald-Hartwigクロスカップリング」として知られている、一級又は二級アミンと、アリールハロゲン化物又は擬ハロゲン化物（例えばトリフラート）の反応は、様々な触媒、配位子及び塩基を用いて行うことができる。これら方法の総説は、*Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2010, 575-581に提供されている。

(3) アリールハロゲン化物と、ビニルボロン酸又はボロン酸エステルのパラジウムクロスカップリング反応。この転換は、*Chemical Reviews*, 1995, 95(7), 2457-2483に十分に概説されている反応のクラスである「鈴木-宮浦クロスカップリング」の1種である。

(4) エステルを加水分解して対応するカルボン酸を与えることは、当業者に周知であり、条件は以下を含む：メチル及びエチルエステルの場合、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウム等の水性強塩基、又はHCl等の水性強鉱酸を使用する；tert-ブチルエステルの場合、加水分解は、例えば、ジオキサン中HCl又はジクロロメタン(DCM)中トリフルオロ酢酸(TFA)等の酸を用いて行われる。

【0182】

以下の反応スキームでは、以下の略号が用いられる：

SEMは、[β-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基であり；

PyAOPは、(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファートであり；

DIPEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり；

DMApは、4-ジメチルアミノピリジンであり；

DMFは、N,N-ジメチルホルムアミドであり；

EtOHは、エタノールであり；

LiHMDSは、リチウムヘキサメチルジシラジドであり；

Bocは、tert-ブチルオキシカルボニル保護基であり；

Pd₂dba₃は、トリス(ジベンジリジンアセトン)パラジウム(0)であり；

SPhosは、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニルであり；

TFAは、トリフルオロ酢酸であり；

DCMは、ジクロロメタンであり；

HATUは、N,N,N',N'-テトラメチル-N-(7-アザ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であり；

TBAFは、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドであり；

NMOは、*n*-メチルモルホリン-N-オキシドであり；

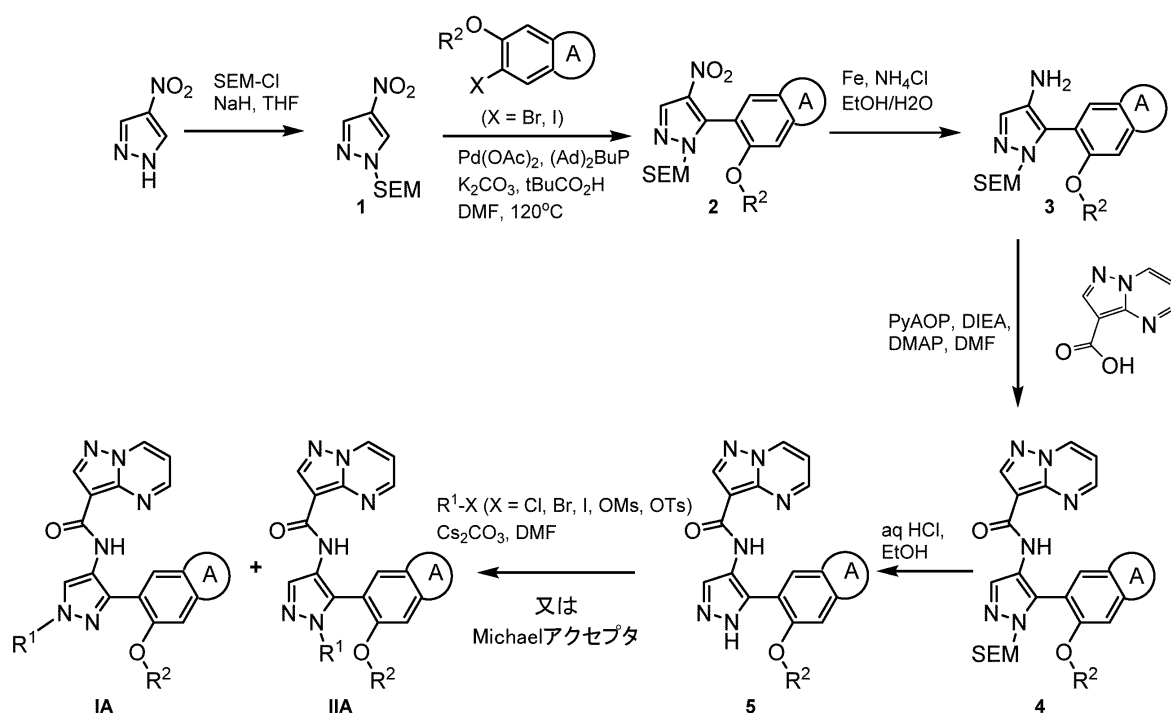
BrettPhos Palladacycle Gen. 3は、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナートメタンスルホナートである。

【0183】

他の例示的な転換については、以下の反応スキームに従って論じる。

【化 4 5】

反応スキーム1



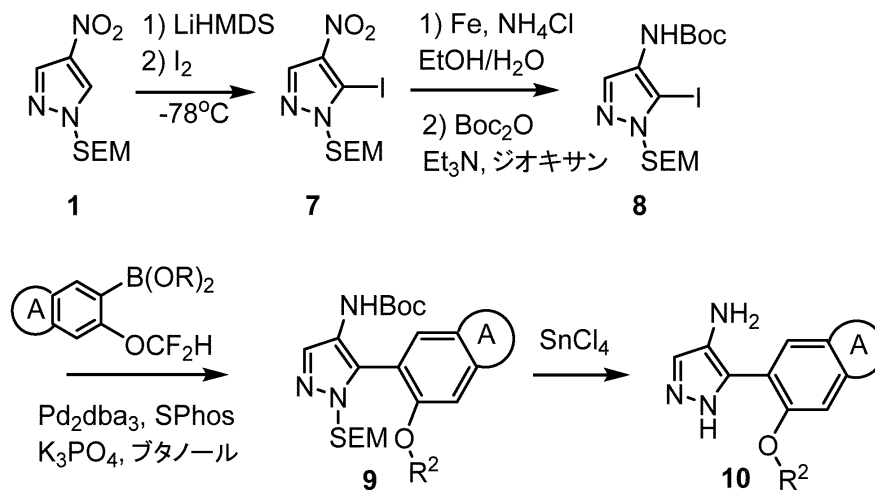
【0184】

反応スキーム1は、式IA及びIIAの化合物の合成を示す。水素化ナトリウム及び（2-（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシランで処理することによって、市販されている4-ニトロ-1H-ピラゾールを[β-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル（SEM）基で保護することができる。得られた化合物1を、パラジウム触媒条件下、臭化又はヨウ化アリールでアリール化して、式2の4-ニトロ-5-アリール-ピラゾールを生成することができる。化合物2のニトロ基を、鉄及び塩化アンモニウムの存在下で還元して、アミノピラゾール3を生成することができる。PyAOP、DIPEA、及びDMAPの存在下で、市販されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸とアミド結合カップリングさせて、化合物4を与える。エタノール中水性HClによってSEM保護基を除去して化合物5を生成し、これを炭酸セシウム等の好適な塩基の存在下において、ハロゲン化アルキルで、又はMichaelアクセプタでアルキル化して、式IA及びIIAの化合物を与えることができる。

30

【化 4 6】

反応スキーム2



10

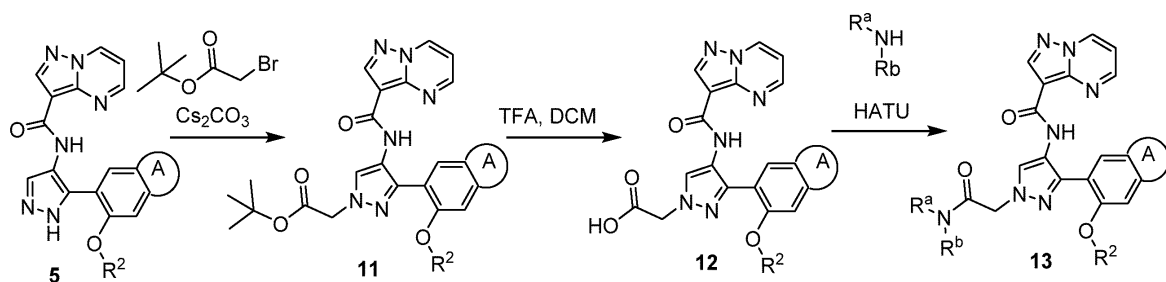
【0185】

式5の化合物を合成する別の方法を反応スキーム2に示す。1-SEM-4-ニトロ-1H-ピラゾール化合物1を、低温においてリチウムヘキサメチルジシラジドで脱プロトン化し、ヨウ素でクエンチして化合物7を生成する。化合物7のニトロ基を鉄及び塩化アンモニウムの存在下で還元し、続いてBoc保護して、化合物8を生成することができる。化合物8を、鈴木条件下でアリールボロン酸又はアリールボロン酸エステルとカップリングさせて、式9の化合物を生成することができる。四塩化スズで保護基を切断した後、式10の化合物が得られる。

20

【化 4 7】

反応スキーム3



30

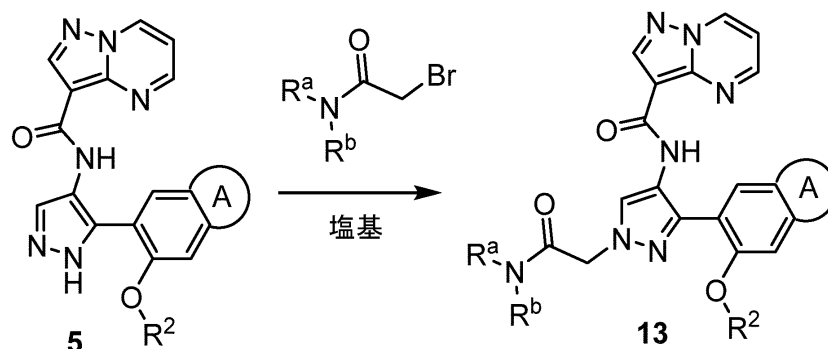
【0186】

反応スキーム3に示すようにして、式13の化合物を合成することができる。ピラゾール化合物5（本明細書に記載の通り調製）を、炭酸セシウムの存在下においてブromo酢酸tert-ブチルでアルキル化して、中間体11を与えることができる。中間体11をトリフルオロ酢酸で処理して式12の酸を与えることができ、次いでこれを、N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザ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（HATU）等のカップリング試薬の存在下、一級又は二級アミンと反応させて、式の化合物13を与えることができる。

40

【化 4 8】

反応スキーム4



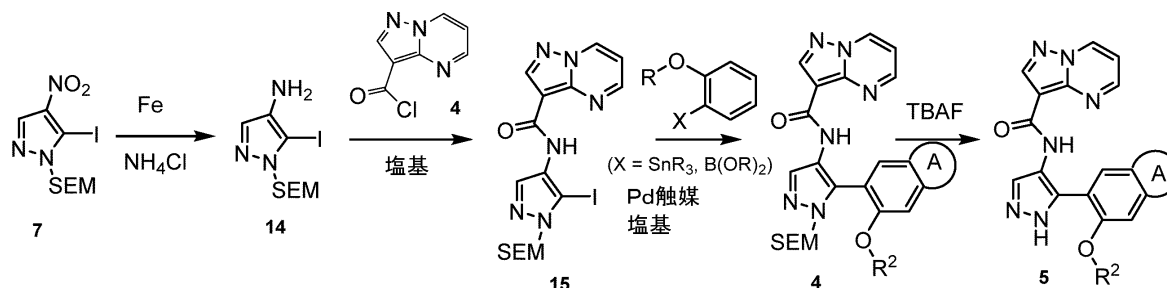
10

【0187】

式13の化合物の別の合成を反応スキーム4に示す。化合物5を、炭酸セシウム等の塩基の存在下で α -ハロアミドと反応させて、式13の化合物を与えることができる。

【化 4 9】

反応スキーム5



20

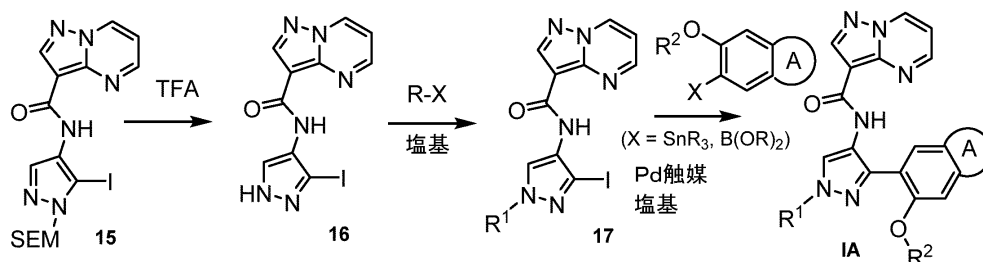
【0188】

式5の化合物を、反応スキーム5に従って調製することもできる。ピラゾール化合物7を、鉄及び塩化アンモニウムの存在下で還元して、アミノピラゾール14を生成することができる。D I P E A等の塩基の存在下でピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリドとアミド結合カップリングさせて、化合物15を与える。化合物15を、パラジウム触媒条件下においてアリールボロナート及びスタンナンでアリール化して、式4の化合物を生成することができる。式4の化合物を、T F A又はT B A F等の試薬で処理して、化合物5を与えることができる。

30

【化 5 0】

反応スキーム6



40

【0189】

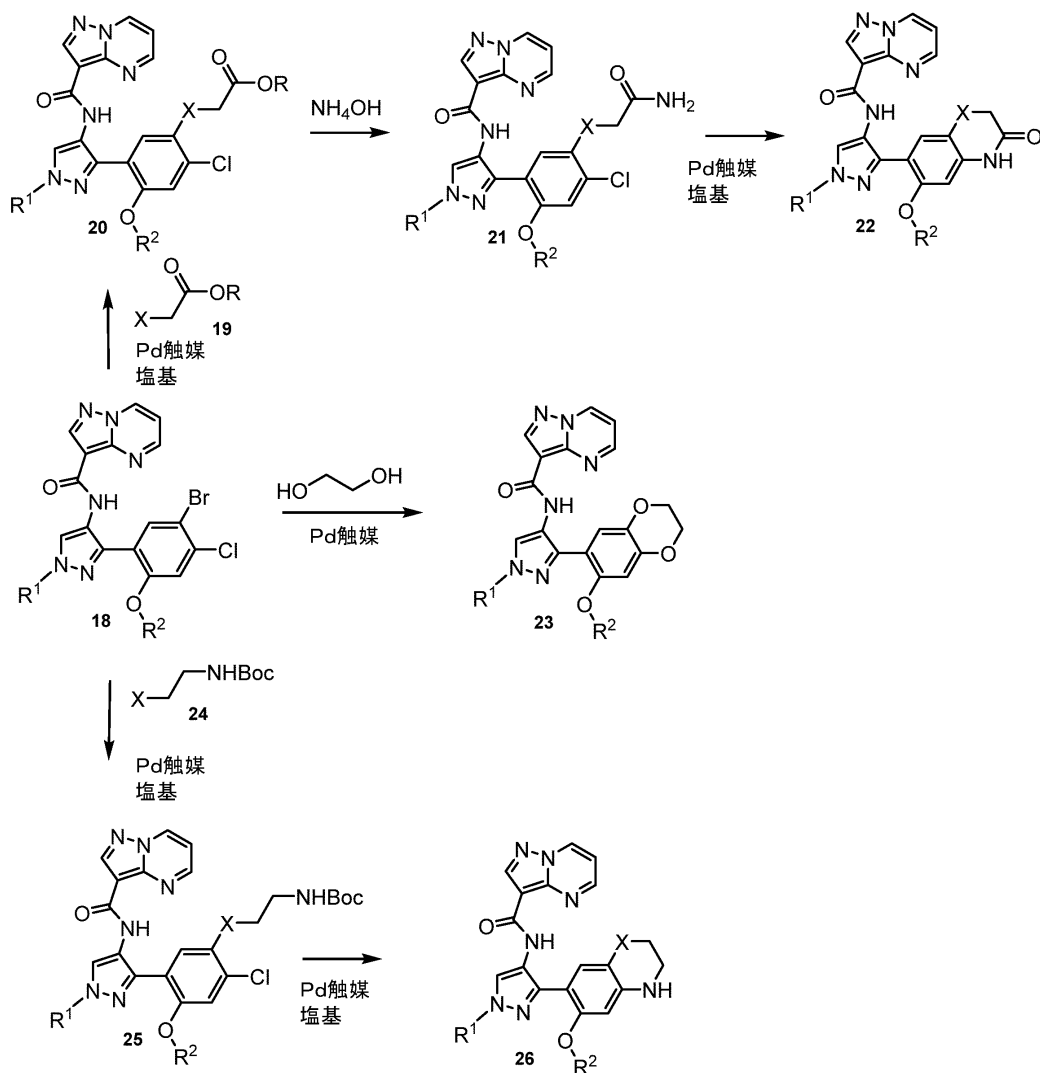
反応スキーム6に記載の合成を用いて、式IAの化合物(式中、 R_1 はHではない)を合成することができる。化合物15を、T F A又はT B A F等の試薬で処理して、化合物16を与えることができる。化合物16を、炭酸セシウム等の塩基の存在下において、好適なアルキル化剤でアルキル化して、化合物17を与えることができる。化合物17を、パラジウム触媒条件下においてアリールボロナート及びスタンナンでアリール化して、式

50

I A の化合物を生成することができる。

【化 5 1】

反応スキーム7



10

20

30

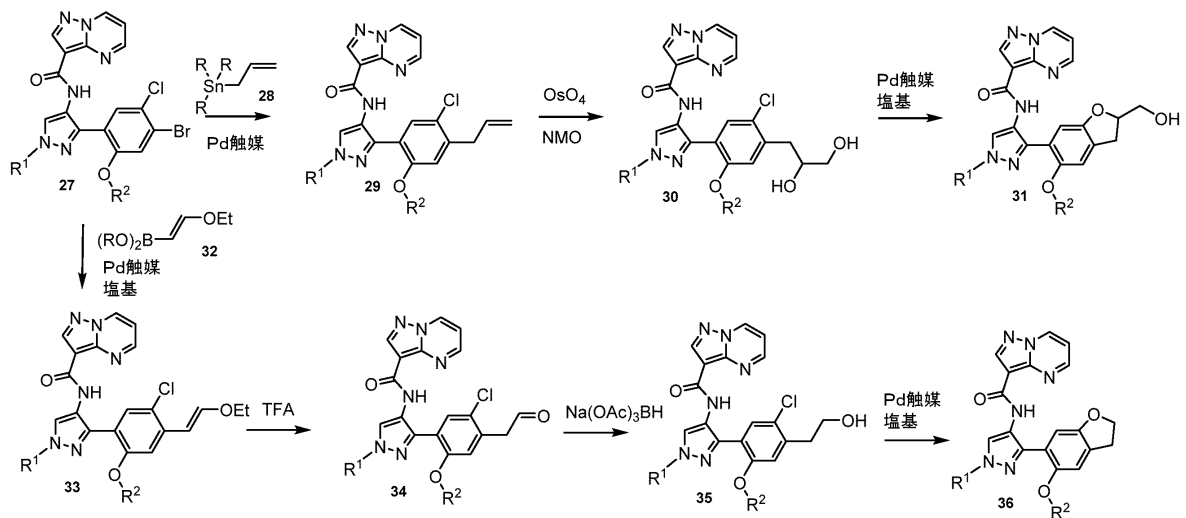
【0190】

反応スキーム7に従って、式22、23、及び26の化合物を調製することができる。式18の化合物を、パラジウム触媒条件下において式19の試薬で処理して、式20の化合物を与えることができる。化合物20とアンモニアの反応を使用して式21の化合物を与えることができ、次いで、パラジウム触媒条件を使用してこれを環化させて、式22の化合物を与えることができる。あるいは、式18の化合物を、パラジウム触媒条件下でエタン-1, 2-ジオールとカップリングさせて環化し、式21の化合物を与えることができる。あるいは、式18の化合物を式24の試薬とカップリングさせて、式25の化合物を与えることができる。BrettPhos Palladacycle Gen. 3等の触媒を使用するパラジウム触媒条件を用いて化合物5を環化させて、式26の化合物を与えることができる。

40

【化 5 2】

反応スキーム8



10

【0191】

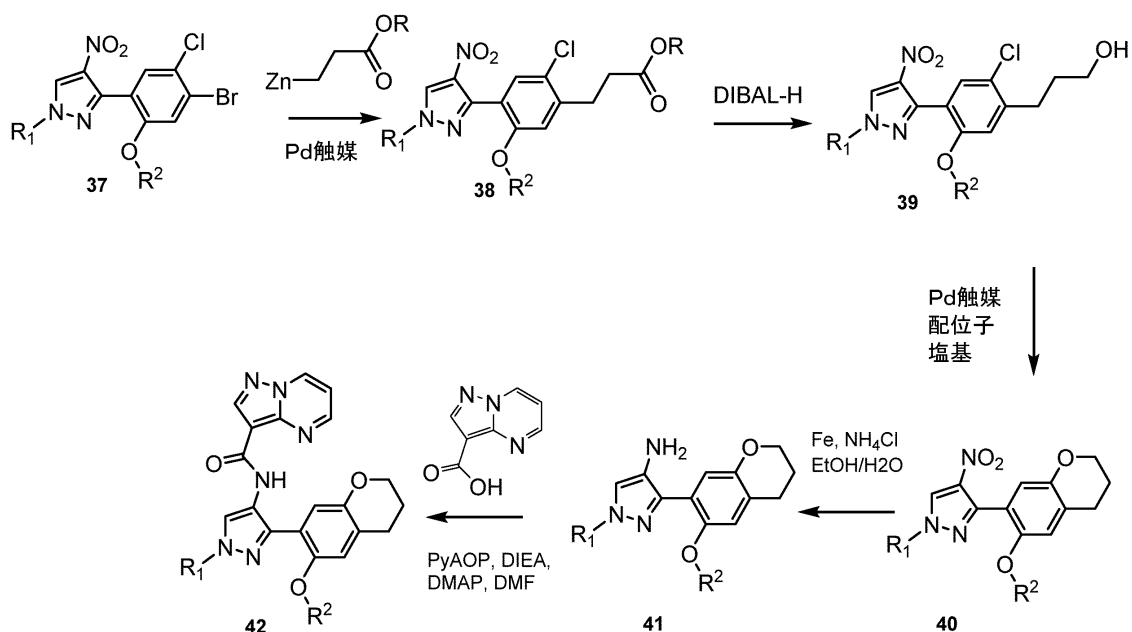
反応スキーム8に従って、式31及び36の化合物を調製することができる。式27の化合物を、パラジウム触媒条件下で、式32のボロナート又は式28のスタンナン、例えば、トリブチル（プロパー-2-エン-1-イル）スタンナンとカップリングさせて、式29の化合物を与えることができる。NMOの存在下で、四酸化オスミウム等の試薬を使用して、化合物29のジヒドロキシル化を行うことができる。パラジウム触媒条件を使用して式30の化合物を環化させ、式31の化合物を与えることができる。あるいは、式27の化合物を、2-[(E)-2-エトキシエチニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等の試薬とカップリングさせてもよい。式33の化合物をTFA等の試薬で処理して、化合物34を与えることができる。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元試薬を使用して、化合物34におけるアルデヒドを、化合物35におけるアルコールに還元することができる。パラジウム触媒条件を使用して化合物35を環化させ、式36の化合物を与えることができる。

20

30

【化 5 3】

反応スキーム9



40

【0192】

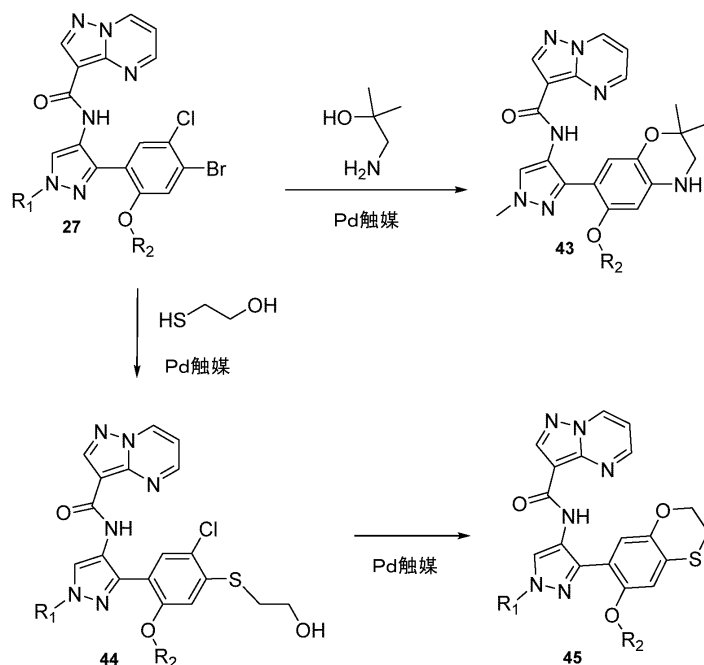
50

反応スキーム 9 に従って、式 42 の化合物を合成することができる。パラジウム触媒条件下、式 37 の化合物をエチル 3-（プロモジシオ）プロパノアート等のアルキル亜鉛試薬で処理して、式 38 の化合物を生成することができる。DIBAL-H 等の試薬を使用して、式 38 の化合物を式 39 の化合物に還元することができる。パラジウム触媒条件下で環化させて、式 39 の化合物を与えることができる。化合物 40 のニトロ基を、鉄及び塩化アンモニウム存在下で還元して、アミノピラゾール 41 を生成することができる。PyAOP、DIPEA、及び DMA P の存在下で、市販されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸とアミド結合カップリングさせて、化合物 42 を与える。

【化 5 4】

10

反応スキーム 10



20

【0193】

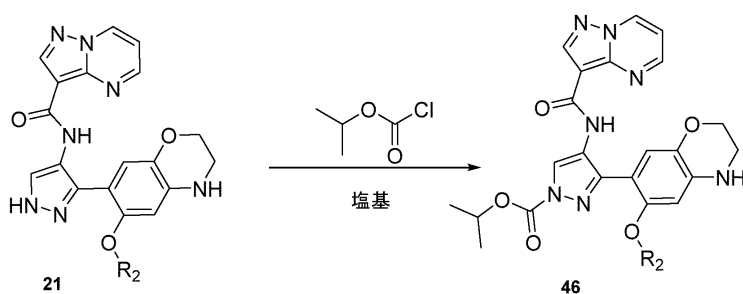
30

反応スキーム 10 に従って、式 43 及び 45 の化合物を調製することができる。[Pd (アリル) Cl]₂ 等の触媒及び t-Bu Brett Phos 等の配位子を用いるパラジウム触媒条件下、式 27 の化合物を、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール等の試薬で処理して、式 43 の化合物を与えることができる。あるいは、パラジウム触媒条件下、式 27 の化合物を 2-ヒドロキシエタニチオールとカップリングさせて、式 44 の化合物を与えることができる。[Pd (アリル) Cl]₂ 等の触媒及び t-Bu Brett Phos 等の配位子を用いるパラジウム触媒条件を使用して、式 44 の化合物を環化させ、式 45 の化合物を与えることができる。

【化 5 5】

反応スキーム 11

40



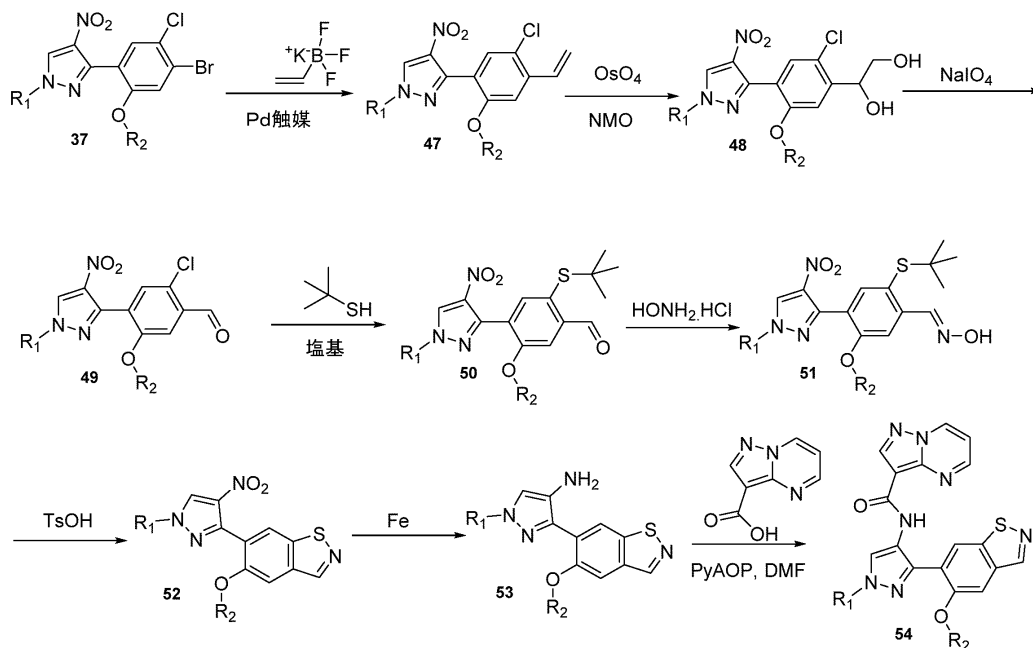
【0194】

50

反応スキーム 11 に示すようにして、式 46 の化合物を合成することができる。ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、式 21 の化合物を、クロロギ酸イソプロピル等のアルキル化試薬で処理して、式 46 の化合物を与えることができる。

【化 56】

反応スキーム12



10

20

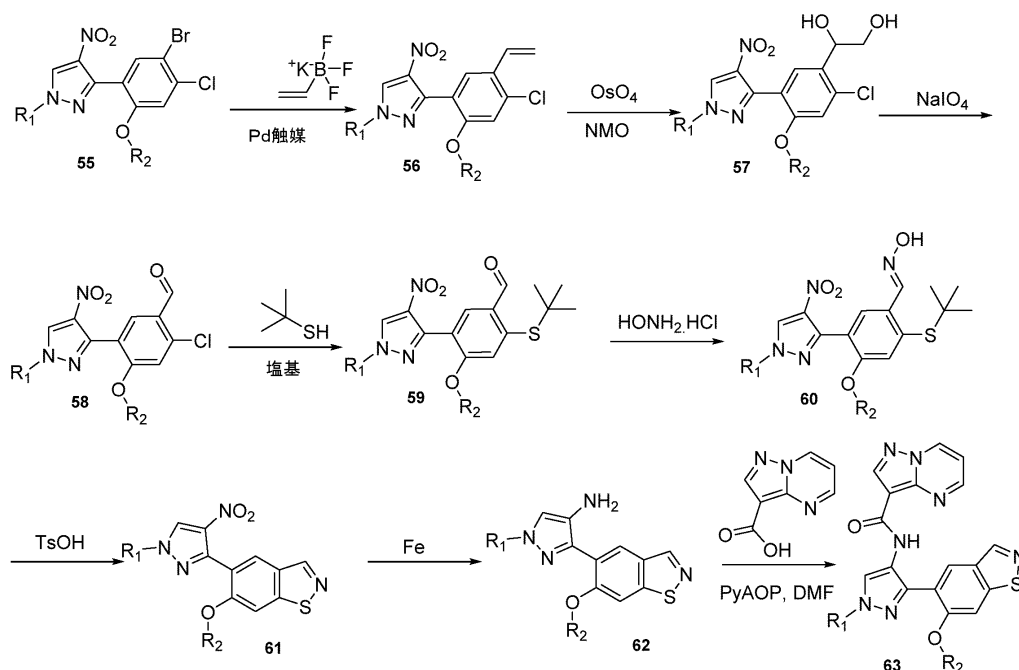
【0195】

マイクロ波照射下、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂等のパラジウム触媒を用いて、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボレート等のビニルトリフルオロボロン酸塩と反応させることによって、式 37 の化合物を式 47 の化合物に変換することができる。次いで、四酸化オスミウムと NMO 等の試薬の組み合わせを使用して、式 47 の化合物を酸化し、式 48 の化合物を与えることができる。過ヨウ素酸ナトリウム等の試薬を使用して、式 48 の化合物を式 49 の化合物に変換することができる。式 49 の化合物を、2-メチルプロパン-2-チオール等の試薬で処理して、式 50 の化合物を与えることができる。ヒドロキシルアミン塩酸塩等の試薬と反応させることによって、式 50 の化合物を式 51 の化合物に変換することができる。トシル酸等の試薬と共に加熱することによって、式 51 の化合物を環化させて、式 52 の化合物を与えることができる。鉄等の試薬で処理することによって、式 52 の化合物におけるニトロ基を還元して、式 53 の化合物を与えることができる。PyAOP、DIPEA、及び DMA P の存在下で、市販されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸とアミド結合カップリングさせて、化合物 54 を与える。

30

【化 5 7】

反応スキーム13



10

20

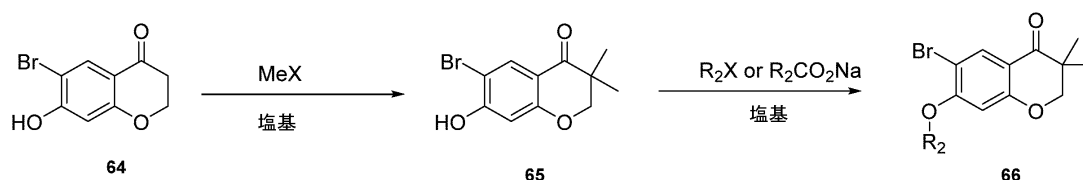
【0196】

マイクロ波照射下、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂等のパラジウム触媒を用いて、カリウムトリフルオロ（ビニル）ボレート等のビニルトリフルオロボロン酸塩と反応させることによって、式55の化合物を式56の化合物に変換することができる。次いで、四酸化オスミウムとNMO等の試薬の組み合わせを使用して、式56の化合物を酸化し、式57の化合物を与えることができる。過ヨウ素酸ナトリウム等の試薬を使用して、式57の化合物を式58の化合物に変換することができる。式58の化合物を、2-メチルプロパン-2-チオール等の試薬で処理して、式59の化合物を与えることができる。ヒドロキシルアミン塩酸塩等の試薬と反応させることによって、式59の化合物を式60の化合物に変換することができる。トシル酸等の試薬と共に加熱することによって、式60の化合物を環化させて、式61の化合物を与えることができる。鉄等の試薬で処理することによって、式61の化合物におけるニトロ基を還元して、式62の化合物を与えることができる。PyAOP、DIPEA、及びDMA Pの存在下で、市販されているピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸とアミド結合カップリングさせて、化合物63を与える。

30

【化 5 8】

反応スキーム14



40

【0197】

反応スキーム14に示すようにして、式66の化合物を調製することができる。ベンゾピラノン63を、カリウムtertブトキシド等の塩基で脱プロトン化し、ヨウ化メチル等のアルキル化剤で処理して、式65の化合物を与えることができる。炭酸セシウム等の塩基を、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム等のアルキル化剤と共に使用して、式65の化合物をアルキル化することができる。

【0198】

適切な官能基が存在する場合、様々な式の化合物、又はその調製において用いられる任

50

意の中間体を、縮合、置換、酸化、還元、又は開裂反応を用いる1つ以上の標準的な合成方法によって、更に誘導体化し得ることが理解される。具体的な置換アプローチは、従来のアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化、及びカップリングの手順を含む。

【0199】

更なる例では、アシル化によって、一級アミン又は二級アミン基をアミド基 ($-NHCO R'$ 又は $-NRCOR'$) に変換することができる。アシル化は、ジクロロメタン等の好適な溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下で適切な酸塩化物と反応させることによって、又は、ジクロロメタン等の好適な溶媒中、HATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート) 等の好適なカップリング剤の存在下で、適切なカルボン酸と反応させることによって行うことができる。同様に、ジクロロメタン等の好適な溶媒中、トリエチルアミン等の好適な塩基の存在下で適切な塩化スルホニルと反応させることによって、アミン基をスルホンアミド基 ($-NH SO_2 R'$ 又は $-NR'' SO_2 R'$) 基に変換することができる。ジクロロメタン等の好適な溶媒中、トリエチルアミン等の好適な塩基の存在下で適切なイソシアナートと反応させることによって、一級又は二級アミン基をウレア基 ($-NHCONR'R''$ 又は $-NRCONR'R''$) に変換することができる。

10

【0200】

アミン ($-NH_2$) は、ニトロ ($-NO_2$) 基を、溶媒、例えば酢酸エチル又はメタノール等のアルコール中、金属触媒 (炭素等の担体上のパラジウム等) の存在下に、例えば水素を用いて、例えば接触水素化により還元することによって得ることができる。あるいは、塩酸等の酸の存在下、例えばスズ又は鉄等の金属を用いて、化学的還元によって転換を実施してもよい。

20

【0201】

更なる例では、アミン ($-CH_2NH_2$) 基は、ニトリル ($-CN$) を、溶媒、例えばエーテル (例えば、テトラヒドロフラン等の環状エーテル) 中、炭素等の担体上のパラジウム又はラネーニッケル等の金属触媒の存在下、例えば約 $-78^\circ C$ から該溶媒の還流温度まで等の適切な温度で、例えば水素を用いて、例えば接触水素化によって還元することによって得ることができる。

【0202】

更なる例では、アミン ($-NH_2$) 基は、カルボン酸基 ($-CO_2H$) から、対応するアジ化アシル ($-CON_3$) への変換、クルチウス転位、及び得られるイソシアナート ($-N=C=O$) の加水分解によって、得ることができる。

30

【0203】

アルデヒド基 ($-CHO$) を、溶媒、例えばジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、又はエタノール等のアルコール中、必要な場合は酢酸等の酸の存在下、およそ周囲温度で、アミン及び水素化ホウ素、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用する還元的アミノ化によって、アミン基 ($-CH_2NR'R''$) に変換することができる。

【0204】

更なる例では、アルデヒド基を、当業者に公知の標準的な条件下、適切なホスホラン又はホスホナートを用いる Wittig 反応又は Wadsworth-Emmons 反応を使用することによって、アルケニル基 ($-CH=CHR'$) に変換することができる。

40

【0205】

アルデヒド基は、エステル基 (例えば、 $-CO_2Et$) 又はニトリル ($-CN$) を、トルエン等の好適な溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元することによって得ることができる。あるいは、アルデヒド基は、アルコール基を、当業者に公知の任意の好適な酸化剤を用いて酸化することによって得ることもできる。

【0206】

エステル基 ($-CO_2R'$) を、Rの性質に依存して酸又は塩基によって触媒される加

50

水分解によって、対応する酸基 ($-\text{CO}_2\text{H}$) に変換することができる。R が t -ブチルである場合、酸によって触媒される加水分解を、例えば、水性溶媒中においてトリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することによって、又は、水性溶媒中において塩酸等の無機酸で処理することによって、行うことができる。

【0207】

カルボン酸基 ($-\text{CO}_2\text{H}$) を、ジクロロメタン等の好適な溶媒中、HATU等の好適なカップリング剤の存在下、適切なアミンと反応させることによって、アミド (CONHR' 又は $-\text{CONR}'\text{R}''$) に変換することができる。

【0208】

更なる例では、カルボン酸を、対応する酸塩化物 ($-\text{COCl}$) に変換し、続いてArndt-Eistert合成を行うことによって、一炭素増炭 (homologated) (すなわち、 $-\text{CO}_2\text{H}$ から $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ に) することができる。

【0209】

更なる例では、 $-\text{OH}$ 基を、対応するエステル (例えば、 $-\text{CO}_2\text{R}'$) 又はアルデヒド ($-\text{CHO}$) から、例えば、ジエチルエーテル若しくはテトラヒドロフラン中、水素化アルミニウムリチウム等の複合金属水素化物を、又はメタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することによって、生成することができる。あるいは、アルコールは、例えばテトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウムを用いて、又はテトラヒドロフラン等の溶媒中、ボランを用いることによって、対応する酸 ($-\text{CO}_2\text{H}$) を還元することによって調製することもできる。

【0210】

当業者に公知の条件を用いて、アルコール基を脱離基、例えば、ハロゲン原子又はスルホニルオキシ基 (例えば、トリフルオロメチルスルホニルオキシ等のアルキルスルホニルオキシ、若しくは p -トルエンスルホニルオキシ基等のアリールスルホニルオキシ) に変換することができる。例えば、アルコールをハロゲン化炭化水素 (例えば、ジクロロメタン) 中で塩化チオニルと反応させて、対応する塩化物を生成することができる。該反応では、塩基 (例えば、トリエチルアミン) を用いてもよい。

【0211】

別の例では、テトラヒドロフラン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン等のホスフィン、及びアゾジカルボン酸ジエチル、ジイソプロピル又はジメチル等の活性化剤の存在下、フェノール又はアミドをアルコールとカップリングさせることによって、アルコール、フェノール、又はアミド基をアルキル化することができる。あるいは、アルキル化は、水素化ナトリウム等の好適な塩基を用いて脱プロトン化し、続いてハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を添加することによって行うこともできる。

【0212】

化合物中の芳香族ハロゲン置換基を、テトラヒドロフラン等の溶媒中、場合により約 -78°C 等の低温で、塩基、例えば n -ブチル又は t -ブチルリチウム等のリチウム塩基で処理することによって、ハロゲン-金属交換に供し、次いで求電子剤でクエンチして、所望の置換基を導入することができる。したがって、例えば求電子剤としてN, N-ジメチルホルムアミドを用いることによって、ホルミル基を導入することができる。あるいは、芳香族ハロゲン置換基を金属 (例えば、パラジウム又は銅) 触媒反応に供して、例えば酸、エステル、シアノ、アミド、アリール、ヘテロアリール、アルケニル、アルキニル、チオ-、又はアミノ置換基を導入することもできる。使用することができる好適な手順は、Heck、Suzuki、Stille、Buchwald、又はHartwigによって記載されているものを含む。

【0213】

また、芳香族ハロゲン置換基は、アミン又はアルコール等の適切な求核剤との反応後、求核的排除 (nucleophilic displacement) を受けてもよい。有利なことに、このような反応は、マイクロ波照射の存在下、高温で実施することができる。

【0214】

分離方法

各例示的反応スキームにおいては、反応生成物を互いに、又は出発物質から分離することが有利であり得る。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当技術分野において一般的な技術によって、所望の均一度に分離又は精製（以後、分離）される。典型的には、このような分離は、多相抽出、溶媒若しくは溶媒混合物からの結晶化若しくはトリチュレーション、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを含む。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；超臨界流体；高、中、及び低圧液体クロマトグラフィーの方法及び装置；小規模分析；疑似移動床（SMB）及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術を含む、任意の数の方法を含み得る。

【0215】

10

分離方法の別のクラスは、所望の生成物、未反応の出発物質、反応副生成物等に結合するか、又はこれらを他の方法で分離可能にするように選択された試薬で、混合物を処理することを含む。このような試薬は、活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体等の吸着剤又は吸収剤を含む。あるいは、該試薬は、塩基性物質の場合は酸、酸性物質の場合は塩基、抗体等の結合試薬、結合タンパク質、クラウンエーテル等の選択的キレート剤、液体／液体イオン抽出試薬（LIX）等であってもよい。

【0216】

適切な分離方法の選択は、関係する物質の性質に依存する。分離方法の例は、蒸留及び昇華における沸点及び分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の有無、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中の物質の安定性等を含む。当業者は、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を適用する。

20

【0217】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー又は分別結晶化等の当業者に周知の方法によって、その物理化学的差異に基づいて個々のジアステレオ異性体に分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物等のキラル補助剤）と反応させることによって、鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオ異性体に分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換（例えば、加水分解）することによって、分離することができる。また、本発明の化合物の一部は、アトロプ異性体（例えば、置換ビアリアル）でありえ、本発明の一部としてみなされる。また鏡像異性体は、キラルHPLCカラム又は超臨界流体クロマトグラフィーの使用によって分離することもできる。

30

【0218】

実質的にその立体異性体を含まない単一の立体異性体、例えば鏡像異性体は、光学活性分割剤を用いてジアステレオマーを形成する等の方法を用い、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる（Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., 113(3):283-302 (1975)）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、以下を含む任意の好適な方法によって分離及び単離することができる：（１）キラル化合物とイオン性ジアステレオマー塩を形成し、分別結晶化又は他の方法によって分離する、（２）キラル誘導体化試薬を用いてジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、純粋な立体異性体に変換する、及び（３）キラル条件下で直接、実質的に純粋な、又は富化された立体異性体に分離する。Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology, Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)を参照。

40

【0219】

ジアステレオマー塩は、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）等の鏡像異性的に純粋なキラル塩基を、カルボン酸及びスルホン酸等の酸性官能基を有する不斉化合物と反応させることによって形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別結晶化又はイオンクロマトグラフィーによる分離が誘導されうる。アミノ化合物の光学異性体に分離する場合、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸、又は乳酸等のキラルなカルボン酸又はスルホン酸の

50

添加が、ジアステレオマー塩の形成をもたらさうる。

【0220】

あるいは、分割される基質をキラル化合物のうちの一方の鏡像異性体と反応させて、ジアステレオマー対を形成する (Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物を、鏡像異性的に純粋な、メンチル誘導体等のキラル誘導体化試薬と反応させることによって形成することができ、続いてジアステレオマーを分離し、加水分解して純粋な又は富化された鏡像異性体を生成する。光学純度を求める方法は、ラセミ混合物のキラルエステル、例えば、メンチルエステル（塩基の存在下、（－）クロロギ酸メンチル等）、又はモッシャーエステル（ α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニルアセタート）（Jacob, J. Org. Chem. 47:4165 (1982)）を作製し、2種のアトロブ異性の鏡像異性体又はジアステレオマーの存在について、NMRスペクトルを分析することを含む。アトロブ異性化合物の安定なジアステレオマーは、アトロブ異性ナフチルイソキノリンを分離するための方法（参照により本明細書に組み入れられる国際公開公報第96/15111号）に従って、順相及び逆相のクロマトグラフィーによって分離及び単離することができる。方法（3）によって、キラル固定相を用いるクロマトグラフィーによって2種の鏡像異性体のラセミ混合物を分離することができる (Chiral Liquid Chromatography W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York, (1989); Okamoto, J. of Chromatogr. 513:375-378 (1990))。富化又は精製された鏡像異性体は、旋光性及び円偏光二色性等の、不斉炭素原子を含む他方のキラル分子を区別するために用いられる方法によって区別することができる。キラル中心及び鏡像異性体の絶対立体化学は、x線結晶構造解析によって決定することができる。

10

20

【0221】

位置異性体、例えば、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物、並びにそれを合成するための中間体のE型及びZ型は、NMR及び分析HPLC等の特性評価法によって観察することができる。相互変換のためのエネルギー障壁が十分に高い特定の化合物については、例えば分取HPLCによってE異性体及びZ異性体を分離することができる。

【0222】

医薬組成物及び投与

本発明が関係する化合物は、JAK1阻害剤等のJAKキナーゼ阻害剤であり、幾つかの疾患、例えば、喘息等の炎症性疾患の処置において有用である。

30

【0223】

したがって、別の実施態様は、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体、希釈剤、又は賦形剤とを含有する医薬組成物又は医薬、並びに本発明の化合物を用いてこのような医薬組成物又は医薬を調製する方法を提供する。

【0224】

一例では、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、周囲温度、適切なpH、及び所望の純度で、生理学的に許容し得る担体、すなわち、用いられる投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによりガレヌス投与形態に製剤化され得る。製剤のpHは、主に具体的な用途及び化合物の濃度に依存するが、典型的には、約3～約8の範囲のいずれでもよい。一例では、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、pH5の酢酸緩衝液中で製剤化される。別の実施態様では、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は無菌である。該化合物又はその薬学的に許容し得る塩は、例えば、固体若しくは非晶質の組成物として、凍結乾燥製剤として、又は水溶液として保存してよい。

40

【0225】

50

組成物は、良質の医療のための原則 (good medical practice) に合致するように製剤化、調製及び投与される。この文脈において考慮すべき要因は、処置される具体的な障害、処置される具体的な哺乳類、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬物の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医師に公知の他の要因を含む。

【0226】

任意の具体的な患者についての具体的な用量レベルは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排出速度、薬物の組み合わせ、及び処置を受ける具体的な疾患の重篤度を含む、様々な要因に依存することが理解される。最適な用量レベル及び投与頻度は、薬学分野において必要とされているように、臨床試験によって決定される。一般的に、経口投与のための1日あたりの用量範囲は、単一用量又は分割用量で、約0.001mg〜約100mg/kg (ヒトの体重)、多くの場合、0.01mg〜約50mg/kg、例えば、0.1〜10mg/kgの範囲内になる。一般的に、吸入投与についての1日あたりの用量範囲は、単一用量又は分割用量で、約0.1µg〜約1mg/kg (ヒトの体重)、好ましくは0.1µg〜50µg/kgの範囲内になる。他方、場合によっては、これら限度外の投与量を用いる必要がある場合もある。

【0227】

式IAの化合物又は表1若しくは実施例1〜154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、経口、局所 (バカル及び舌下を含む)、直腸内、腔内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、くも膜下腔内、吸入及び硬膜外及び鼻腔内、並びに局所処置に必要な場合の病巣内への投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下への投与が含まれる。幾つかの実施態様では、吸入投与が使用される。

【0228】

式IAの化合物又は表1若しくは実施例1〜154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、ロゼンジ、顆粒剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、噴霧剤、吸入剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤等の、任意の都合の良い投与形態で投与され得る。このような組成物は、医薬調製物において常用される成分、例えば、希釈剤 (例えば、グルコース、ラクトース、又はマンニトール)、担体、pH調整剤、緩衝化剤、甘味剤、増量剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、酸化防止剤、遮光剤 (opaquing agents)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、着香剤、風味剤、他の公知の添加剤、並びに更なる活性薬物を含有し得る。

【0229】

好適な担体及び賦形剤は、当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。例えば、担体は、当業者に公知であるような、溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤 (例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張化剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、ゲル、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、風味剤、色素、このような類似の物質、及びこれらの組み合わせを含む (例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, pp 1289-1329, 1990を参照)。任意の従来の担体が活性成分と適合しない場合を除いて、処置組成物又は医薬組成物におけるその使用が企図される。例示的な賦形剤は、リン酸二カルシウム、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、又はこれらの組み合わせを含む。医薬組成物は、それが固体、液体、又はエアゾールの形態のいずれで投与されるか、及びそれがこのような投与経路のために無菌である必要があるかどうかによって、様々な種類の担体又は賦形剤を含んでよい。

【0230】

例えば、経口投与用の錠剤及びカプセル剤は、単位用量提供形態 (unit dose presentation form) であってよく、従来の賦形剤、例えば、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、又はポリビニルピロリドン等の結合剤；ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール、又はグリシン等の充填剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、又はシリカ等の打錠用滑沢剤；バレイショデンプン等の崩壊剤、又は、ラウリル硫酸ナトリウム等の許容し得る湿潤剤を含有し得る。錠剤は、通常の薬務において周知である方法に従ってコーティングされてもよい。経口用液体調製物は、例えば、水性又は油性の懸濁剤、液剤、乳剤、シロップ剤、若しくはエリキシル剤の形態であってもよく、使用前に水若しくは他の好適なビヒ

10

【0231】

皮膚への局所適用については、化合物からクリーム、ローション、又は軟膏を作製することができる。薬物に用いることができるクリーム又は軟膏の製剤は、例えば、英国薬局方等の薬剤学の標準的な教科書に記載されている通り、当技術分野において周知の従来の製剤である。

20

【0232】

式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、吸入用、例えば、鼻用スプレー、又は乾燥粉末若しくはエアゾール吸入剤として製剤化されてもよい。吸入によって送達する場合、化合物は、典型的には、マイクロ粒子の形態であり、これは、噴霧乾燥、凍結乾燥、及び微粉化を含む様々な技術によって調製することができる。エアゾールの発生は、例えば、圧力駆動ジェット噴霧器又は超音波噴霧器を用い、噴射剤駆動定量エアゾールを用いること、又は、例えば吸入カプセル若しくは他の「乾燥粉末」送達系からの、噴射剤を用いない微粉化化合物の投与などによって、行ってもよい。

30

【0233】

一例として、本発明の組成物は、ネブライザから送達するための懸濁液として、又は、例えば加圧式定量噴霧式吸入器 (PMDI) において使用するための、液体噴射剤中エアゾールとして調製することができる。PMDI において使用するのに好適な噴射剤は、当業者に公知であり、CFC-12、HFA-134a、HFA-227、HCFC-22 (CCl₂F₂)、及び HFA-152 (CH₄F₂) 及びイソブタン) を含む。

【0234】

幾つかの実施態様では、本発明の組成物は、乾燥粉末吸入器 (DPI) を用いて送達するための乾燥粉末形態である。多くの種類の DPI が公知である。

40

【0235】

投与によって送達するためのマイクロ粒子は、送達及び放出を支援する賦形剤を用いて製剤化され得る。例えば乾燥粉末製剤では、DPI から肺への流れを支援する大きな担体粒子を用いてマイクロ粒子を製剤化することができる。好適な担体粒子は公知であって、ラクトース粒子を含み；該粒子は、例えば 90 μm を超える空気動力学的質量中央粒径を有し得る。

【0236】

エアゾールベースの製剤の場合、例は、以下の通りである：

本発明の化合物 *	24 mg/キャニスター
レシチン、NF 原液	1.2 mg/キャニスター

50

トリクロロフルオロメタン、NF 4.025 g/キャニスター
ジクロロジフルオロメタン、NF 12.15 g/キャニスター。

* 式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等。

【0237】

式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、用いられる吸入器システムに依存して、記載の通り投与される。該投与形態は、該化合物に加えて、上記のような賦形剤又は、例えば、噴射剤（例えば、定量エアゾールの場合は Frigen）、表面活性物質、乳化剤、安定剤、保存剤、風味剤、充填剤（例えば、粉末吸入器の場合はラクトース）、又は必要に応じて更なる活性化化合物を、更に含有していてもよい。

10

【0238】

吸入目的のために、患者にとって適切な吸入技術を用いて最適な粒径のエアゾールを生成及び投与することができる、多数のシステムが利用可能である。アダプタ（スパーサ、エキスパンダ）及び洋梨形容器（例えば、Nebulator（登録商標）、Volumatic（登録商標））、並びに、特に粉末吸入器の場合の、定量エアゾール用のパフ噴霧（puffer spray）を噴出する自動デバイス（Autohaler（登録商標））の使用に加えて、多数の技術的解決策が利用可能である（例えば、Diskhaler（登録商標）、Rotadisk（登録商標）、Turbohaler（登録商標）、又は吸入器（例えば、参照により本明細書に組み入れられる米国特許第 5,263,475 号に記載されているもの））。更に、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、多室装置で送達されてもよく、それによって、併用剤を送達することが可能になる。

20

【0239】

式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、滅菌媒体中で非経口的に投与することもできる。用いられるビヒクル及び濃度に依存して、該化合物はビヒクルに懸濁又は溶解し得る。有利なことに、局所麻酔剤、保存剤、又は緩衝剤等の補助剤を、ビヒクルに溶解させることができる。

【0240】

標的吸入薬物送達

局所（吸入）投与によって肺に送達するための薬物の最適化について、最近概説されている（Cooper, A. E. et al. Curr. Drug Metab. 2012, 13, 457-473）。送達装置における制限のため、非常に強力な分子を必要とするヒトにおいては吸入薬の用量が低くなる（約<1mg/日）可能性がある。乾燥粉末の吸入を介して送達されるようになっている化合物の場合、1～5 μm の大きさに微粒子化することができる化合物の結晶形を作製することも必要である。更に、該化合物は、所望の期間薬理学的効果を発揮することができるように所与の期間にわたって肺において十分な濃度を維持し、全身阻害が望ましくない薬理学的標的については、全身曝露を少なくする必要がある。肺は、大きな分子（タンパク質、ペプチド）に加えて肺半減期の短い小さな分子に対しても本質的に高い透過性を有するので、該化合物の 1 つ以上の特徴の改変（膜透過性を最小化する、溶解速度を低減する、又はある程度の塩基性を該化合物に導入してリン脂質リッチな肺組織に対する結合を強化する）を通して、又はリソソーム（pH 5）等の酸性細胞内コンパートメントへの捕捉を通して肺吸収速度を抑える必要がある。したがって、幾つかの実施態様では、本発明の化合物は、これら特徴のうちの 1 つ以上を示す。

30

40

【0241】

ヤヌスキナーゼ阻害剤による処置方法及び使用

式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、ヤヌスキナーゼ、例えば、JAK1 キナーゼの活性を阻害する。例えば、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、JAK1 キナーゼによるシグナル伝達性転写因子（STAT）のリン酸化、及び STAT に媒介されるサイトカイン生成を阻害する。式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるい

50

はその薬学的に許容し得る塩は、細胞内の、I L-6、I L-15、I L-7、I L-2、I L-4、I L-9、I L-10、I L-13、I L-21、G-C S F、I F Nアルファ、I F Nベータ、又はI F Nガンマ経路等のサイトカイン経路全体にわたる、J A K 1キナーゼ活性を阻害するのに有用である。したがって、一実施態様では、式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を細胞と接触させて、該細胞におけるヤヌスキナーゼ活性（例えば、J A K 1活性）を阻害する方法が提供される。

【0242】

式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、I L-6、I L-15、I L-7、I L-2、I L-4、I L-9、I L-10、I L-13、I L-21、G-C S F、I F Nアルファ、I F Nベータ、又はI F Nガンマの異常なサイトカインシグナル伝達によって駆動される免疫学的障害を処置するために使用することができる。

10

【0243】

したがって、1つの実施態様は、処置において使用するための、式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を含む。

【0244】

幾つかの実施態様では、炎症性疾患の処置における、式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩の使用が提供される。更に、喘息等の炎症性疾患を処置するための医薬を調製するための、式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩の使用も提供される。また、喘息等の炎症性疾患の処置において使用するための、式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩も提供される。

20

【0245】

他の一つの態様は、患者における、J A K 1キナーゼ活性等のヤヌスキナーゼ活性の阻害に応答する、喘息等の疾患又は病態を予防、治療、又は重篤度を低減する方法を含む。該方法は、処置上有効な量の式I Aの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を患者に投与する工程を含み得る。一実施態様では、J A K 1キナーゼ等のヤヌスキナーゼの阻害に応答する疾患又は病態は、喘息である。

30

【0246】

一実施態様では、疾患又は病態は、癌、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心血管疾患、多発性硬化症、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、喘息、アレルギー性障害、炎症、神経障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する病態（例えば、移植拒絶反応）、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する病態、トロンビン誘導性血小板凝集、肝疾患、T細胞の活性化を伴う病的免疫病態、CNS障害、又は骨髄増殖性障害である。

40

【0247】

一実施態様では、炎症性疾患は、関節リウマチ、乾癬、喘息、炎症性腸疾患、接触皮膚炎、又は遅延型過敏反応である。一実施態様では、自己免疫疾患は、関節リウマチ、ループス、又は多発性硬化症である。

【0248】

一実施態様では、癌は、乳、卵巣、子宮頸部、前立腺、精巣、陰茎、泌尿生殖器、精上皮腫、食道、喉頭、胃、胃腸、皮膚、角化棘細胞腫、濾胞癌、黒色腫、肺、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌、肺の扁平上皮癌、結腸、膵臓、甲状腺、乳頭、膀胱、肝臓、胆汁道、腎臓、骨、骨髄障害、リンパ球障害、ヘアリーセル、口腔及び咽頭（口）、口唇、舌、口、唾液腺、咽頭、小腸、結腸、直腸、肛門、腎臓、前立腺、外陰、甲

50

状腺、大腸、子宮内膜、子宮、脳、中枢神経系、腹膜の癌、肝細胞癌、頭部癌、頸部癌、ホジキン又は白血病である。

【0249】

一実施態様では、疾患は、骨髄増殖性障害である。一実施態様では、骨髄増殖性障害は、真性赤血球増加症、本態性血小板増加症、骨髄線維症、又は慢性骨髄性白血病（CML）である。

【0250】

別の実施態様は、本明細書に記載される疾患（例えば、炎症性障害、免疫学的障害、又は癌）を処置するための医薬を製造するための、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩の使用を含む。一実施態様では、本発明は、JAK1 等の JAK キナーゼの阻害を標的とすることによって、本明細書に記載される疾患又は病態（例えば、炎症性障害、免疫障害、又は癌）を処置する方法を提供する。

【0251】

併用療法

式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、処置のために単独で、又は他の剤と組み合わせて使用してよい。医薬組成物又は投与レジメンの第 2 の化合物は、典型的には、互いに有害な影響を与えないように、本発明の化合物に対して補完的な活性を有する。このような剤は、好適には、意図する目的に有効な量で併存する。化合物は、単一の医薬組成物と一緒に、又は別々に投与してよく、別々に投与するとき、同時に又は逐次投与してよい。このような逐次投与は、時間的に近接していても離れていてもよい。

【0252】

例えば、喘息等の炎症性疾患の予防又は治療のために、他の化合物を、本発明が関係する化合物と組み合わせてよい。したがって、本発明はまた、処置上有効な量の本発明の化合物と、1つ以上の他の処置剤とを含む医薬組成物に関する。本発明の化合物との併用療法に好適な処置剤は、以下を含むが、これらに限定されない：アデノシン A_{2A} 受容体アンタゴニスト；抗感染剤；非ステロイド性グルココルチコイド受容体（GR 受容体）アゴニスト；酸化防止剤；β₂ アドレナリン受容体アゴニスト；CCR1 アンタゴニスト；ケモカインアンタゴニスト（CCR1 ではない）；コルチコステロイド；CRTh2 アンタゴニスト；DP1 アンタゴニスト；ホルミルペプチド受容体アンタゴニスト；ヒストンデアセチラーゼ活性化剤；塩素イオンチャネル hCLCA1 ブロッカー；上皮ナトリウムチャネルブロッカー（ENAC ブロッカー；細胞間接着分子 1 ブロッカー（ICAM ブロッカー）；IKK2 阻害剤；JNK 阻害剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（COX 阻害剤）；リポキシゲナーゼ阻害剤；ロイコトリエン受容体アンタゴニスト；二重機能（dual）β₂ アドレナリン受容体アゴニスト／M₃ 受容体アンタゴニスト（MABA 化合物）；MEK-1 阻害剤；ミエロペルオキシダーゼ阻害剤（MPO 阻害剤）；ムスカリン性アンタゴニスト；p38 MAPK 阻害剤；ホスホジエステラーゼ PDE4 阻害剤；ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ δ 阻害剤（PI3-キナーゼ δ 阻害剤）；ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ γ 阻害剤（PI3-キナーゼ γ 阻害剤）；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体アゴニスト（PPARγ アゴニスト）；プロテアーゼ阻害剤；レチノイン酸受容体調節因子（RARγ 調節因子）；スタチン；トロンボキサンアンタゴニスト；TLR7 受容体アゴニスト；又は血管拡張剤。

【0253】

更に、式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、以下と組み合わせてよい：（1）コルチコステロイド、例えば、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アメロメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸ブチキソコルト、ビクレソニド（biclesonide）、プロピオン酸プロベタゾール（blobetasol propionate）、デスイソブチリルシクレソニド、デキサメタゾン、デチプレドノールジクロアセタート（dtprednol dicloacetat

10

20

30

40

50

e)、フルオシノロンアセトニド、フロ酸フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、エタボン酸ロテプレドノール(局所)又はフロ酸モメタゾン;(2) β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、サルブタモール、アルブテロール、テルブタリン、フェノテロール、ピトルテロール、カルブテロール、クレンブテロール、ピルブテロール、リモテロール(rimoterol)、テルブタリン、トレトキノール、ツロブテロール、及び長時間作用型 β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソブレナリン、サルメテロール、インダカテロール、フォルモテロール(フマル酸フォルモテロールを含む)、アルフォルモテロール、カルモテロール、アベジテロール、ビランテロールトリフェナート、オロダテロール;(3) コルチコステロイド/長時間作用型 β 2アゴニスト組み合わせ製品、例えば、サルメテロール/プロピオン酸フルチカゾン(Advair(登録商標)、Seretide(登録商標)としても販売)、フォルモテロール/ブデソニド(Symbicort(登録商標))、フォルモテロール/プロピオン酸フルチカゾン(Flutiform(登録商標))、フォルモテロール/シクレソニド、フォルモテロール/フロ酸モメタゾン、インダカテロール/フロ酸モメタゾン、ビランテロールトリフェナート(vilanterol trifenate)/フロ酸フルチカゾン、又はアルフォルモテロール/シクレソニド;(4) 抗コリン剤、例えば、ムスカリン性-3(M3)受容体アンタゴニスト、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化チオトロピウム、アクリジニウム(LAS-34273)、臭化グリコピロニウム、臭化ウメクリジニウム;(5) M3-抗コリン剤/ β 2-アドレナリン受容体アゴニストの組み合わせ製品、例えば、ビランテロール/ウメクリジニウム(Anoro(登録商標)Ellipta(登録商標))、オロダテロール/臭化チオトロピウム、臭化グリコピロニウム/インダカテロール(Ultibro(登録商標)、Xoterna(登録商標)としても販売)、臭化水素酸フェノテロール/臭化イプラトロピウム(Berodual(登録商標))、硫酸アルブテロール/臭化イプラトロピウム(Combivent(登録商標))、フマル酸フォルモテロール/グリコピロラート、又は臭化アクリジニウム/フォルモテロール;(6) 二重薬理M3-抗コリン/ β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、コハク酸パテフェンテロール、AZD-2115、又はLAS-190792;(7) ロイコトリエン調節因子、例えば、ロイコトリエンアンタゴニスト、例えば、モンテルカスト、ザフィラス(zafirlast)、若しくはプラシルカスト、又はロイコトリエン生合成阻害剤、例えばジレウトン、又はLTB4アンタゴニスト、例えばアメルバント、又はFLAP阻害剤、例えばフィボフラボン、GSK-2190915;(8) ホスホジエステラーゼ-1V(PDE-1V)阻害剤(経口又は吸入)、例えば、ロフルミラスト、シロミラスト、オグレミラスト、ロリプラム、テトミラスト、AVE-8112、レバミラスト(revamilast)、CHF 6001;(9) 抗ヒスタミン剤、例えば、選択的ヒスタミン-1(H1)受容体アンタゴニスト、例えば、フェキソフェナジン、シチリジン(citirizine)、ロラチジン(loratidine)、若しくはアステミゾール、又は二重機能H1/H3受容体アンタゴニスト、例えば、GSK 835726若しくはGSK 1004723;(10) 鎮咳剤、例えば、コデイン又はデキストラモルファン(dextromorphan);(11) 粘液溶解剤、例えば、N-アセチルシステイン又はフドステイン;(12) 去痰剤/粘液作動調節剤(mucokinetic modulator)、例えばアンブロキソール、高張液(例えば、生理食塩水又はマンニトール)、又は界面活性剤;(13) ペプチド粘液溶解剤、例えば、組み換えヒトデオキシリボノクレアーゼ(deoxyribonoclease) I (ドルナーゼ- α 及びrhDNase)又はヘリチジン(helicidin);(14) 抗生物質、例えば、アジスロマイシン、トブラマイシン、又はアズトレオナム;(15) 非選択的COX-1/COX-2阻害剤、例えば、イブプロフェン又はケトプロフェン;(16) COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ及びロフェコキシブ;(17) VLA-4アンタゴニスト、例えば、それぞれ参照により本明細書に組み入れられる、国際公開公報第97/03094号及び同第97/02289号に記載されているもの;(18) TACE阻害剤及びTNF- α 阻害剤、例えば、Remicade(登録商標)及びCDP-870等の抗TNFモノクローナル抗体、並びにEnbrel(登録商標)等のTNF受容体免疫グロブリン分子;(19) マトリクスメタロプロテアーゼの阻害剤、例えば、MMP-12;(20) ヒト好中球エラ

10

20

30

40

50

スターゼ阻害剤、例えば、BAY-85-8501、又は、それぞれ参照により本明細書に組み入れられる、国際公開公報第2005/026124号、同第2003/053930号、及び同第06/082412号に記載されているもの；(21) A2bアンタゴニスト、例えば、参照により本明細書に組み入れられる国際公開公報第2002/42298号に記載されているもの；(22) ケモカイン受容体機能の調節因子、例えば、CCR3及びCCR8のアンタゴニスト；(23) 他のプロスタノイド受容体の作用を調節する化合物、例えば、トロンボキササンA₂アンタゴニスト；DP1アンタゴニスト、例えば、ラロピプラント又はアサピプラント(asapiprant)、CRTH2アンタゴニスト、例えば、OC000459、フェビピプラント、ADC 3680、又はARRY 502；(24) PPARアルファアゴニスト(例えば、フェノフィブラート)、PPARデルタアゴニスト、PPARガンマアゴニスト(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、及びバラグリタゾン)を含むPPARアゴニスト；(25) メチルキサンチン、例えばテオフィリン又はアミノフィリン、及びメチルキサンチン/コルチコステロイドの組み合わせ、例えばテオフィリン/ブデソニド、テオフィリン/プロピオン酸フルチカゾン、テオフィリン/シクレソニド、テオフィリン/フロ酸モメタゾン、及びテオフィリン/ジプロピオン酸ベクロメタゾン；(26) A2aアゴニスト、例えば、欧州特許第1052264号及び同第1241176号に記載されているもの；(27) CXCR2又はIL-8のアンタゴニスト、例えば、AZD-5069、AZD-4721、ダニリキシン；(28) IL-Rシグナル伝達調節因子、例えば、キネレット(kineret)及びACZ 885；(29) MCP-1アンタゴニスト、例えば、ABN-912；(30) p38 MAPK阻害剤、例えば、BC T197、JNJ49095397、ロスマピモド、又はPH-797804；(31) TLR7受容体アゴニスト、例えば、AZD 8848；(32) PI3キナーゼ阻害剤、例えばRV1729又はGSK2269557。

【0254】

幾つかの実施態様では、式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、1つ以上の更なる薬物、例えば、抗過剰増殖剤、抗癌剤、細胞増殖抑制剤、細胞毒性剤、抗炎症剤、又は化学療法剤、例えば、参照により本明細書に組み入れられる米国特許公開第2010/0048557号に開示されている薬物等と併用してよい。式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩は、当技術分野において公知である通り、放射線療法又は外科手術と併用してもよい。

【0255】

製品

別の実施態様は、JAK1キナーゼ等のヤヌスキナーゼの阻害に応答する疾患又は障害を処置するための製品(例えば、キット)を含む。該キットは、

(a) 式IAの化合物又は表1若しくは実施例1～154の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩を含む第1の医薬組成物；及び

(b) 使用説明書
を含み得る。

【0256】

別の実施態様では、該キットは、

(c) 第2の医薬組成物、例えば上記の処置用薬物(炎症性障害を処置するための薬物、又は化学療法剤等)を含む医薬組成物
を更に含む。

【0257】

一実施態様では、該説明書には、それを必要としている患者に対する該第1及び第2の医薬組成物の同時、逐次、又は別々の投与について説明されている。

【0258】

一実施態様では、該第1及び第2の組成物は、別々の容器に含まれている。別の実施態様では、該第1及び第2の組成物は、同じ容器に含まれている。

【0259】

使用するための容器は、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、プリスターパック等を含む。該容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料から形成され得る。該容器は、病態を処置するのに有効な式 I A の化合物又は表 1 若しくは実施例 1～154 の化合物等の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容し得る塩、あるいはその組成物を含み、滅菌アクセスポートを有していてもよい（例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静脈注射用溶液のバッグ又はバイアルであってよい）。ラベル又は添付文書は、喘息又は癌等の選択された病態を処置するために該化合物又は組成物が用いられることを示す。一実施態様では、該ラベル又は添付文書は、障害を処置するために該化合物又は組成物を使用できることを示す。更に、該ラベル又は添付文書は、処置される患者が、過剰又は異常な JAK1 活性等の、過剰又は異常なヤヌスキナーゼ活性を特徴とする障害を有する患者であることを示し得る。また、該ラベル又は添付文書は、他の障害を処置するために該化合物又は組成物を使用できることも示し得る。

10

【0260】

あるいは、又は更に、該キットは、注射用静菌水（BWF I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、又はデキストロス溶液等の薬学的に許容し得る緩衝液を含む、第 2 の（又は第 3 の）容器を更に含んでよい。該容器は、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的な観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含んでよい。

20

【0261】

本発明を説明するために、以下の実施例が含まれる。しかし、これら実施例は、本発明を限定するものではなく、本発明を実施する方法を示唆することのみを意味すると理解されたい。当業者は、記載されている化学反応が、本発明の他の化合物を調製するために容易に適用可能であり、該化合物を調製するための別の方法が、本発明の範囲内であることを認識する。例えば、本発明に係る例示されていない化合物の合成は、当業者に明らかな改変によって、例えば、干渉基を適切に保護することによって、記載されているもの以外の、当技術分野において公知の他の好適な試薬を利用することによって、又は反応条件の通常の変更によって、等成功裏に実施され得る。あるいは、本明細書に開示されているか、又は当技術分野において公知である他の反応は、本発明の他の化合物を調製するための適応性を有すると認識される。

30

【0262】

実施例

本発明をある程度の具体性をもって記載及び説明してきたが、本開示は、単なる一例として行われるものであり、当業者は、特許請求の範囲によって規定される本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、各部の組み合わせ及び配置における多くの変更を行うことができる。と理解される。

【0263】

略号

t-BuBrettPhos	2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）-2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル
Brettphos	2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3, 6-ジメトキシ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル
t-BuOH	tertブタノール
CH ₃ CN	アセトニトリル
CuBr ₂	臭化銅（II）
CS ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CSF	フッ化セシウム
CuI	ヨウ化銅（I）
DCM	ジクロロメタン
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム

40

50

D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMSO-d 6	重水素化ジメチルスルホキシド	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
g	グラム	
H A T U	(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)	10
H C l	塩酸	
H M - N	Isolute HM-Nは、珪藻土の修飾型である	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K I	ヨウ化カリウム	
L	リットル	
L i H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
N a ₂ S ₂ O ₃	チオ硫酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₃	亜硫酸ナトリウム	
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	20
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
N M O	N-メチルモルホリンN-オキシド	
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
O s O ₄	四酸化オスミウム	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリジンアセトン)パラジウム(0)	30
Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	トリス(ジベンジリジンアセトン)パラジウム(0)とクロロホルムの錯体	
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]]-ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体	
PdCl ₂ (allyl) ₂	アリルパラジウム(II)クロリド二量体	
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
P y A O P	(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート	
R T	周囲温度	
R _T	保持時間	40
T B A F	テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド	
T H F	テトラヒドロフラン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
XantPhos	4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン	
X-phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル	
Z n C l ₂	塩化亜鉛(II)	
【0 2 6 4】		50

NMR分析方法 1H NMRスペクトルは、ATM+Zと共に5mm Broadband液体プローブBBFOを備えるBruker Avance III 300 (300MHz) 分光計及びATM+Zと共に5mm Broadband液体プローブBBFOを備えるBruker Avance III HD (400MHz) 分光計を用いて、周囲温度で記録した。化学シフトは、テトラメチルシランに対してppmで表す。以下の略号を用いた：br=幅広のシグナル、s=1重線、d=2重線、dd=2重の2重線、t=3重線、q=4重線、m=多重線。

【0265】

LCMS分析法 保持時間 (R_T) 及び関連する質量イオンを求めるための高圧液体クロマトグラフィー-質量分析 (LCMS) 実験は、220nm及び254nmにおいてモニタリングするUV検出器、又は蒸発光散乱検出のいずれか、並びにESI+イオン化モードで110~800amuを走査する質量分析を用い、以下の方法のうちの1つを用いて実施した。

10

【0266】

方法A

C18逆相カラム (50×3mm Shim-Pack XR-ODS、粒径2.2μm) を備え、溶媒A：水+0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒B：アセトニトリル+0.05% トリフルオロ酢酸で溶出するSHIMADZU 20A HPLCにおいて実験を実施した。勾配：

【表2】

勾配-時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	80	20
3.70	1.0	35	65
4.60	1.0	35	65
4.70	1.0	95	5

20

検出-UV(220及び254nm)及びELSD

【0267】

方法B

C18逆相カラム (50×2.1mm Xtimate TM -C18、粒径2.7μm) を備え、溶媒A：水+0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒B：アセトニトリル+0.05% トリフルオロ酢酸で溶出するSHIMADZU 20A HPLCにおいて実験を実施した。勾配：

30

【表3】

勾配-時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	5	95
2.60	1.0	5	95
2.70	1.0	95	5

検出-UV(220及び254nm)及びELSD

【0268】

方法C

C18逆相カラム (50×3mm、Gemini-NX 3μ-C18 110A、粒径3.0μm) を備え、溶媒A：水/5mM NH₄HCO₃；溶媒B：アセトニトリルで溶出するSHIMADZU 20A HPLCにおいて実験を実施した。勾配：

40

【表 4】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	90	10
4.00	1.2	40	60
5.20	1.2	40	60
5.30	1.2	90	10

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

【0269】

方法 D

10

C18 逆相カラム (50×3mm Shim-Pack XR-ODS、粒径 2.2 μm) を備え、溶媒 A：水＋0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒 B：アセトニトリル＋0.05% トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配：

【表 5】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.20	1.0	0	100
3.20	1.0	0	100
3.30	1.0	95	5

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

20

【0270】

方法 E

C18 逆相カラム (50×2.1mm Xtimate TM -C18、粒径 2.6 μm) を備え、溶媒 A：水／0.05% TFA；溶媒 B：アセトニトリル／0.05% TFA で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。

【表 6】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.10	1.0	0	100
1.60	1.0	0	100
1.70	1.0	95	5

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

30

【0271】

方法 F

C18 逆相カラム (50×2.1mm Xtimate TM -C18、粒径 2.7 μm) を備え、溶媒 A：水＋0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒 B：アセトニトリル＋0.05% トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配：

【表 7】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
1.10	1.0	0	100
1.60	1.0	0	100
1.70	1.0	95	5

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

40

【0272】

方法 G

C18 逆相カラム (50×3mm、Gemini-NX 3μ-C18 110A、粒径 3.0 μm) を備え、

50

溶媒 A：水／5mM NH_4HCO_3 ；溶媒 B：アセトニトリルで溶出する SHIMADZU 20A HPLCにおいて実験を実施した。勾配：

【表 8】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	90	10
2.20	1.2	5	95
3.20	1.2	5	95
3.30	1.2	90	10

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

【0273】

10

方法 H

C18 逆相カラム (50×3mm Shim-Pack XR-ODS、粒径 2.2 μm) を備え、溶媒 A：水＋0.05% トリフルオロ酢酸；溶媒 B：アセトニトリル＋0.05% トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLCにおいて実験を実施した。勾配：

【表 9】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	95	5
3.00	1.2	5	95
3.70	1.2	5	95
4.00	1.2	95	5

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

20

【0274】

方法 I

C18 逆相カラム (Waters BEH 30×2.1mm、粒径 1.7 μm) を備え、溶媒 A：水＋0.1% ギ酸；溶媒 B：アセトニトリル 0.1% ギ酸で溶出する SHIMADZU LCMS-2020において実験を実施した。勾配：

【表 10】

勾配－時間(分)	流速 mL/分	%A	%B
0	0.7	98	2
2	0.7	2	98
2.19	0.7	2	98
2.2	0.7	98	2
2.5	0.7	98	2

検出－UV(254nm)

30

【0275】

方法 J

Kinetex XB-C18カラム (50×2.1mm、粒径 1.7 μm) を備える Thermo QE LCMS システムにおいて実験を実施した。移動相 A：水＋0.1% FA 及び移動相 B：アセトニトリル＋0.1% FA。

40

【表 1 1】

UV検出器:UV220及びUV254。質量分析計:ポジティブESI。

HPLC勾配:

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B
0.0	0.7	97	3
0.2	0.7	97	3
6.5	0.7	3	97
7.2	0.7	3	97
7.3	0.7	97	3

10

【0 2 7 6】

方法 K

C 1 8 逆相カラム (Waters BEH 5 0 × 2 . 1 mm、粒径 1 . 7 μm) を備え、溶媒 A : 水 0 . 1 % ギ酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル 0 . 1 % ギ酸で溶出する SHIMADZU LCMS-2020 において実験を実施した。勾配 :

【表 1 2】

勾配—時間(分)	流速 mL/分	%A	%B
0	0.7	98	2
4.5	0.7	2	98
5.0	0.7	2	98
5.01	0.7	98	2
5.5	0.7	98	2

検出—UV(254nm)

20

【0 2 7 7】

方法 L

C 1 8 逆相カラム (5 0 × 3 mm、Shim-Pack XR-ODS、粒径 2 . 2 μm) を備え、溶媒 A : 水 + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

30

【表 1 3】

勾配—時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
3.50	1.0	30	70
3.80	1.0	0	100
4.60	1.0	0	100
4.75	1.0	95	5

検出—UV(220及び254nm)及びELSD

【0 2 7 8】

方法 M

C 1 8 逆相カラム (5 0 × 3 mm Poroshell HPH-C18、粒径 2 . 7 μm) を備え、溶媒 A : 水 / 5 mM NH₄HCO₃ ; 溶媒 B : アセトニトリルで溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

40

【表 1 4】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	90	10
3.00	1.2	5	95
3.70	1.2	5	95
3.80	1.2	90	10

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

10

【0 2 7 9】

方法 N

C 1 8 逆相カラム (5 0 × 3 mm Shim-Pack XR-ODS、粒径 2 . 2 μ m) を備え、溶媒 A : 水 + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

【表 1 5】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	95	5
2.00	1.2	5	95
2.70	1.2	5	95
2.75	1.2	95	5

20

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

【0 2 8 0】

方法 O

C 1 8 逆相カラム (5 0 × 2 . 1 mm Ascentis Express C18、粒径 2 . 7 μ m) を備え、溶媒 A : 水 + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

30

【表 1 6】

勾配－時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.00	1.0	5	95
2.70	1.0	5	95
2.80	1.0	95	5

検出－UV(220及び254nm)及びELSD

40

【0 2 8 1】

方法 P

C 1 8 逆相カラム (5 0 × 3 mm Shim-Pack XR-ODS、粒径 2 . 2 μ m) を備え、溶媒 A : 水 + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

【表 17】

勾配—時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	95	5
3.50	1.2	30	70
3.70	1.2	0	100
4.50	1.2	0	100
4.75	1.2	95	5

検出—UV(220及び254nm)及びELSD

10

【0282】

方法 Q

C18 逆相カラム (50×3mm Poroshell HPH-C18、粒径 2.7 μm) を備え、溶媒 A : 水 / 5mM NH₄HCO₃ ; B : アセトニトリルで溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

【表 18】

勾配—時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	80	20
3.50	1.2	40	60
4.00	1.2	5	95
4.70	1.2	5	95
4.80	1.2	90	10

20

検出—UV(220及び254nm)及びELSD

【0283】

方法 R

C18 逆相カラム (50×2.1mm Ascentis Express C18、粒径 2.7 μm) を備え、溶媒 A : 水 + 0.05% トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0.05% トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

30

【表 19】

勾配—時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.0	95	5
2.70	1.0	5	95
3.70	1.0	5	95
3.80	1.0	95	5

40

検出—UV(220及び254nm)及びELSD

【0284】

方法 S

C18 逆相カラム (50×3mm Shim-Pack XR-ODS、粒径 2.2 μm) を備え、溶媒 A : 水 + 0.05% トリフルオロ酢酸 ; 溶媒 B : アセトニトリル + 0.05% トリフルオロ酢酸で溶出する SHIMADZU 20A HPLC において実験を実施した。勾配 :

【表 20】

勾配—時間	流速 mL/分	%A	%B
0.00	1.2	95	5
1.10	1.2	0	100
1.70	1.2	0	100
1.75	1.2	95	5

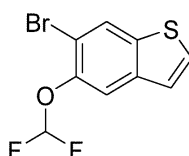
検出—UV(220及び254nm)及びELSD

【0285】

10

中間体 1

【化 59】



6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン

N₂ 雰囲気下、氷浴中で、DCM (12 mL) 中の 6-ブロモ-5-メトキシベンゾ [b] チオフェン (1.00 g、4.11 mmol) の溶液に、三臭化ホウ素 (DCM 中 1 M、2.1 mL、20.6 mmol) を滴下した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、氷に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-オールを黒色の固体として与え、これをさらなる精製を何らすることなく次の工程で用いた。LC/MS (方法 C、ESI) : [M+H]⁺ = イオン化なし、保持時間 = 2.16 分。

20

【0286】

N, N-ジメチルアセトアミド (25 mL) 中の 6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-5-オール (942 mg、4.11 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (1.57 g、10.28 mmol) 及び炭酸セシウム (4.02 g、12.34 mmol) の溶液を、100℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、ヘプタン中 0~40% 酢酸エチル) により精製した。適切な画分を合わせ、濃縮して、6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ [b] チオフェン (537 mg、48%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 C、ESI) : [M+H]⁺ = イオン化なし、保持時間 = 2.84 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 73.4 Hz, 1H)。

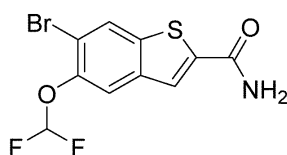
30

40

【0287】

中間体 2

【化 60】



6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

50

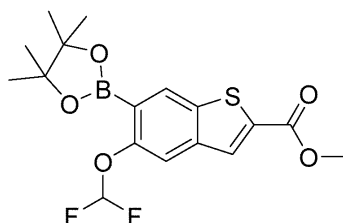
N, N-ジメチルアセトアミド (40 mL) 中の 6-ブロモ-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニトリル (2.00 g、7.87 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (3.00 mg、19.68 mmol) 及び炭酸セシウム (7.69 mg、23.61 mmol) の溶液を、100 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ、ヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド (1797 mg、71 %) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 K、ESI) : $[M+H]^+ = 322$ 、保持時間 = 2.12 分。

10

【0288】

中間体 3

【化 61】



20

メチル 5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート

メタノール (110 mL) 中の 6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (2.50 g、7.74 mmol) の溶液に、触媒量の硫酸 (2 mL) を加えた。反応混合物を 65 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。粗残留物に、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) と共に水 (50 mL) を加え、沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥させて、メチル 6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート (1.25 g、48 %) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法 K、ESI) : $[M+H]^+ =$ イオン化なし、保持時間 = 2.87 分。

30

【0289】

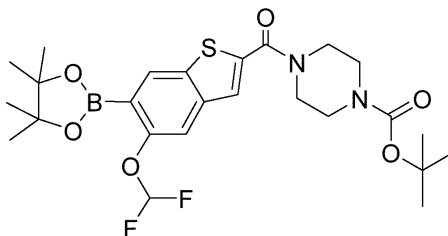
1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (304 mg、0.372 mmol)、ビス-ピナコラト ジボロン (1.70 g、6.69 mmol)、酢酸カリウム (1.82 g、18.58 mmol) 及びメチル 6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート (1.25 g、3.72 mmol) の脱気した混合物を、1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解し、加熱ブロック中、95 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 % ~ 40 % 酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、標記化合物を与えた (1.44 mg、99 %)。LC/MS (方法 K、ESI) : $[M+H]^+ =$ イオン化なし、保持時間 = 3.25 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.06 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.17 (s, 12H)。

40

【0290】

中間体 4

【化 6 2】



4-〔5-ジフルオロメトキシ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-〔1,3,2〕ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾ〔b〕チオフェン-2-カルボニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ〔b〕チオフェン-2-カルボン酸(500mg、1.55mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(432mg、2.32mmol)、HATU(910mg、2.32mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.62mL、9.29mmol)の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水(20mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~100%酢酸エチル)で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-(6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ〔b〕チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを与えた(353mg、47%)。LC/MS(方法K、ESI):[M+H]⁺=イオン化なし、保持時間=2.95分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

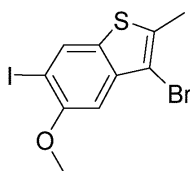
【0291】

1,4-ジオキササン(4mL)中のtert-ブチル 4-(6-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾ〔b〕チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート(353mg、0.72mmol)、ビス-ピナコラトジボラン(328mg、1.29mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロリド(59mg、0.072mmol)及び酢酸カリウム(353mg、3.60mmol)の脱気した混合物を、加熱ブロック中、95℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~100%酢酸エチル)で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-(5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ〔b〕チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラートを与えた(264mg、68%)。LC/MS(方法K、ESI):[2M+H]⁺=1077、保持時間=3.26分

【0292】

中間体5

【化 6 3】



3-ブロモ-6-ヨード-5-メトキシ-2-メチル-ベンゾ〔b〕チオフェン

テトラヒドロフラン（24.4 mL）中の5-メトキシベンゾチオフェン（1.00 g、6.09 mmol）の冷却した（−78℃）溶液に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中1 M、7.31 mL、7.31 mmol）を加えた。反応混合物を−78℃で2時間攪拌し、次にヨードメタン（2.59 g、0.864 mL、18.3 mmol）を加えた。混合物を水でクエンチし、酢酸エチル（2×）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル／ヘプタン（0～100%）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン（0.87 g、80%）を固体として与えた。

【0293】

クロロホルム（4.85 mL）及び酢酸（4.85 mL）中の5-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン（0.865 g、4.85 mmol）の溶液に、0℃で、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン（0.950 g、5.34 mmol）を加えた。反応混合物を室温まで放温し、16時間攪拌した。混合物をクロロホルム（5 mL）で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（10 mL）でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中1%酢酸エチルで溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-5-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン（0.645 g、52%）を固体として与えた。

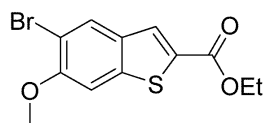
【0294】

酢酸（99.2 mL）、水（4.96 mL）及び硫酸（3.31 mL）中の3-ブロモ-5-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン（0.638 g、2.48 mmol）の溶液に、過ヨウ素酸（0.204 g、0.146 mL、0.893 mmol）及び分子ヨウ素（0.472 g、1.86 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル／ヘプタン（0～50%）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-6-ヨード-5-メトキシ-2-メチルベンゾ [b] チオフェン（0.331 g、35%）を固体として与えた。

【0295】

中間体6

【化64】



エチル 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート

テトラヒドロフラン（20 mL）中の5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド（1.0 g、4.29 mmol）の溶液に、炭酸セシウム（2.796 g、8.58 mmol）及びチオグリコール酸エチル（542 mg、4.51 mmol）を加えた。混合物を70℃で16時間攪拌し、室温まで放冷し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 5-ブロモ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート（1068 mg、79%）を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS（方法K、ESI）：[M+H]⁺ = 317、保持時間 = 2.84分。

【0296】

中間体7

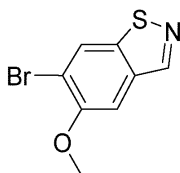
10

20

30

40

【化 6 5】



6-ブロモ-5-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール

ジメチルスルホキシド (13.7 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-5-メトキシベンズアルデヒド (3.20 g、13.7 mmol)、2-メチルプロパン-2-チオール (1.49 g、16.5 mmol) 及び炭酸カリウム (1.90 g、13.7 mmol) の溶液を、80℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、水で希釈し、酢酸エチル (4×) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル/ヘプタン (0~5%) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、4-ブロモ-2-(tert-ブチルチオ)-5-メトキシベンズアルデヒド (4.16 g、67%) を油状物として与えた。LC/MS (方法X、ESI) : $[M+H]^+ = 303$ 。

10

【0297】

2-プロパノール (57.7 mL) 及び水 (11.5 mL) 中の 4-ブロモ-2-(tert-ブチルチオ)-5-メトキシベンズアルデヒド (2.80 g、9.23 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (706 mg、10.2 mmol) の溶液を、90℃で2時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸イソプロピル (2×) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、得られた残留物をヘプタン/DCM (3/1) から再結晶化して、4-ブロモ-2-(tert-ブチルチオ)-5-メトキシベンズアルデヒド オキシム (1.97 g、67%) を固体として与えた。LC/MS (方法X、ESI) : $[M+H]^+ = 320$ 。

20

【0298】

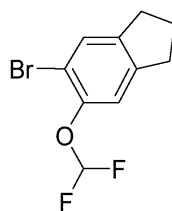
1-プロパノール (8.17 mL) 中の 4-ブロモ-2-(tert-ブチルチオ)-5-メトキシベンズアルデヒド オキシム (1.95 g、6.13 mmol) 及びベンゼンスルホン酸 (0.0969 g、0.613 mmol) の溶液を、100℃で16時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮し、酢酸エチル/ヘプタン (0~50%) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-5-メトキシベンゾ[d]イソチアゾール (1.07 g、72%) を固体として与えた。LC/MS (方法X、ESI) : $[M+H]^+ = 246$ 。

30

【0299】

中間体 8

【化 6 6】



40

5-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (500 mg、2.34 mmol) の溶液に、窒素下で、水素化ナトリウム (800 mg、鉍油中60%、20.0 mmol) を加えた。メチル 2-クロロ-2,2-ジフルオロアセタート (1.70 g、11.7 mmol) を加え、得られた混合物を90℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。

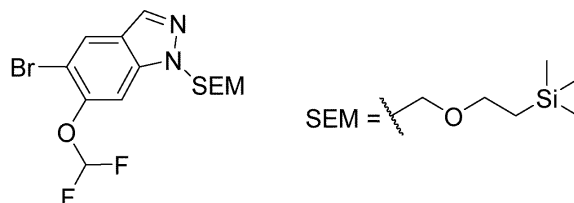
50

水（30 mL）を加え、相を分離した。有機相を水（2×）、ブラインで洗浄し、乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／ヘキサン（1／10）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン（240 mg、39%）をオフホワイト色の固体として与えた。

【0300】

中間体9

【化67】



10

5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール

N, N-ジメチルアセトアミド（25 mL）及び水（2.5 mL）中の5-ブロモ-1H-インダゾール-6-オール（1000 mg、4.69 mmol）、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム（1789 mg、11.74 mmol）及び炭酸セシウム（4588 mg、14.08 mmol）の溶液を、100℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水（50 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100%酢酸エチル）で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-1H-インダゾール（430 mg、35%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺ = 263、保持時間 = 1.31分。

20

【0301】

氷浴中で冷却したテトラヒドロフラン（5 mL）中の5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-1H-インダゾール（200 mg、0.760 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（61 mg、鈹油中60%分散液、1.521 mmol）を少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で20分間撹拌し、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（0.18 mL、1.026 mmol）を窒素下で滴下した。反応混合物を0℃で1時間撹拌し、次に室温まで放温し、3時間撹拌した。反応混合物を水（20 mL）及び飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）に注ぎ、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中0%～10%酢酸エチル）で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、所望の生成物を2つの位置異性体として与えた。1番目に溶離した生成物のピークからの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール（173 mg、58%）を油状物として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺ = 393、保持時間 = 1.87分。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.22 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.76 (p, J = 0.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.11 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 0.86 - 0.70 (m, 2H), -0.12 (s, 9H)。2番目のピークは、望ましくない位置異性体であった。画分を集め、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-2-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-2H-インダゾール（69 mg、23%）を油状物として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺ = 393、保持時間 = 1.81分。

30

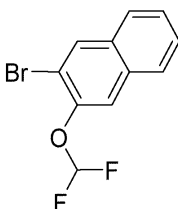
40

【0302】

50

中間体 10

【化 6 8】



2-ブロモ-3-ジフルオロメトキシナフタレン

10

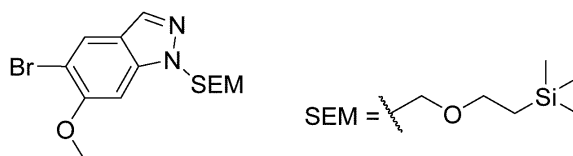
N, N-ジメチルアセトアミド (40 mL) 及び水 (4 mL) 中の 3-ブロモナフタレン-2-オール (3.00 g、13.45 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (5.13 g、33.62 mmol) 及び炭酸セシウム (13.15 g、40.35 mmol) の溶液を、100℃で48時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~100%酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、2-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン (2.01 mg、5%) を黄色の油状物として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.18 (m, 3H)。

20

【0303】

中間体 11

【化 6 9】



30

5-ブロモ-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール

氷浴中で冷却したテトラヒドロフラン (15 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシ-1H-インダゾール (800 mg、3.52 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (282 mg、鉍油中60%分散液、7.05 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で20分間攪拌し、次に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (0.84 mL、4.76 mmol) を窒素下で滴下した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌し、次に室温まで放温し、3時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中0%~15%酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、所望の生成物を2つの位置異性体として与えた。1番目に溶離するピークは、所望の位置異性体であった。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール (831 mg、66%) を油状物として与えた。LC/MS (方法 I、ESI) : [M+H]⁺ = 357、保持時間 = 1.81 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 5.73 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 2H), -0.11 (s, 9H)。2番目に溶離するピークは、望ましくない位置異性体であった。画分を集め、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-2H-イン

40

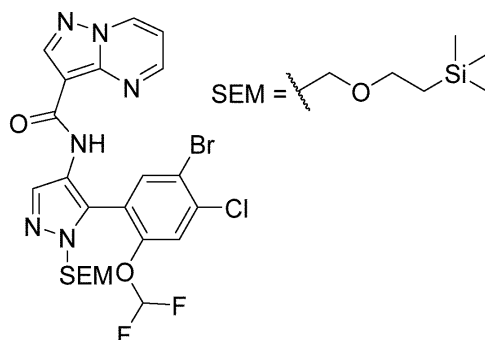
50

ダゾール (214 mg、17%) を油状物として与えた。LC/MS (方法 I、ESI) :
 $[M+H]^+ = 357$ 、保持時間 = 1.71 分。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.18-7.07 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67-3.55 (m, 2H), 0.91-0.78 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

【0304】

中間体 12

【化70】



10

N- [5- [5-ブロモ-4-クロロ-2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -1- [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1H-ピラゾール-4-イル] ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

20

CH_3CN (1 L) 中の 5-クロロ-2-ヨードフェノール (100 g、393 mmol) の溶液に、70℃で、 CuBr_2 (264 g、1.18 mol) をいくつかのバッチで加えた。得られた混合物を 70℃で 4 時間攪拌し、室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、水/氷 (3 L) の添加によりクエンチし、酢酸エチル (3×2 L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:30) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。反応を同じスケールで繰り返し、2つの反応からの生成物を合わせた。これが、4-ブロモ-5-クロロ-2-ヨードフェノール 140 g (53%) を白色の固体としてもたらした。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.32 (s, 1H)。

30

【0305】

N, N-ジメチルホルムアミド (1.2 L) 中の 4-ブロモ-5-クロロ-2-ヨードフェノール (140 g、420 mmol) の溶液に、ナトリウム 2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセタート (95.8 g、628 mmol) 及び Cs_2CO_3 (274 g、840 mmol) を加えた。反応混合物を 120℃で 2 時間加熱し、室温まで放冷し、水/氷 (2.5 L) の添加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル (3×2 L) で抽出し、有機層を合わせた。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:30) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、1-ブロモ-2-クロロ-4- (ジフルオロメトキシ) -5-ヨードベンゼン 130 g (81%) を淡黄色の固体として与えた。

40

【0306】

テトラヒドロフラン (1 L) 中の 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 (67.0 g、275 mmol) の溶液に、窒素下、-70℃で、 LiHMDS (340 mL、THF 中 1 M) を滴下した。得られた溶液を -70℃で 1 時間攪拌し、その後、 ZnCl_2 の溶液 (400 mL、THF 中 0.7 M) を滴下した。混合物を -70℃で 2 時間攪拌し、室温まで放温し、窒素で脱気し、1-ブロモ-2-クロロ-4- (ジフルオロメトキシ) -5-ヨードベンゼン (105 g、274 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16.0 g、13.9 mmol) を加え、得られた溶液を 90℃で一晩加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチ

50

ル／石油エーテル（１：２０）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、５－〔５－ブromo－４－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－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（１１５g、８４％）を淡黄色の固体として与えた。LC／MS（方法F、ESI）：〔M＋H〕⁺＝４９８&５００、保持時間＝１．２７分。

【０３０７】

エタノール（１L）及び水（１００mL）中の５－〔５－ブromo－４－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－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（１０２g、２０５mmol）の溶液に、鉄粉（１０２g、１．８２mol）及びNH₄Cl（５３g、１．００mol）を加えた。反応混合物を１００℃で３時間加熱した。反応物を室温まで放冷し、固体を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮し、酢酸エチル（２L）に溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、５－〔５－ブromo－４－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－１－〔〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－１H－ピラゾール－４－アミン（１０２g 粗）を淡黄色の油状物として与えた。LC／MS（方法E、ESI）：〔M＋H〕⁺＝４６８&４７０、保持時間＝１．２９分。

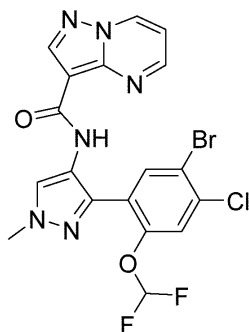
【０３０８】

DMA（８００mL）中の５－〔５－ブromo－４－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル〕－１－〔〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕－１H－ピラゾール－４－アミン（１００g、２１３mmol）の溶液に、ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－３－カルボン酸（５２．０g、３１９mmol）、PyAOP（１６６g、３１９mmol）、DIPEA（８２．３g、６３８mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（２．５９g、２１．２mmol）を加えた。得られた溶液を６０℃で一晩攪拌した。反応物を室温まで放冷し、水／氷（２L）の添加によりクエンチし、酢酸エチル（３×１．５L）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（２：１）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮した。残留物を水（８００mL）中に懸濁し、１時間攪拌した。固体を濾過により集めて、標記化合物（１１２．７g、８６％）をオフホワイト色の固体として与えた。LC／MS（方法D、ESI）〔M＋H〕⁺＝６１３．２&６１５．２、保持時間＝２．２９分。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）：δ 9.56（s，1H），8.81（d，J＝6.8，1.5 Hz，1H），8.73（s，1H），8.53（d，J＝4.0 Hz，1H），8.33（s，1H），7.92（s，1H），7.54（s，1H），7.03（dd，J＝6.8 Hz，4.0 Hz，1H），6.45（t，J＝72.2 Hz，1H），5.43（d，J＝11.2 Hz，1H），5.35（d，J＝11.2 Hz，1H），3.68-3.56（m，2H），0.94-0.84（m，2H），0.00（s，9H）。

【０３０９】

中間体１３

【化７１】



N－（３－（５－ブromo－４－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－１－メチル－１H－ピラゾール－４－イル）ピラゾロ〔１，５－a〕ピリミジン－３－カルボキサミド

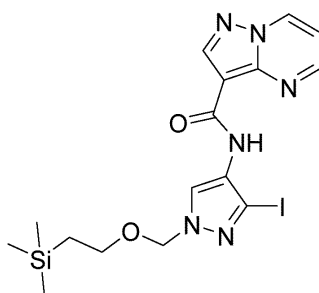
ジクロロメタン（20 mL）中のN-[5-[5-ブromo-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（中間体11）（600 mg、0.977 mmol）の溶液に、 $\text{Me}_3\text{O}^+ \cdot \text{BF}_4^-$ （148 mg、1.03 mmol）を加えた。得られた溶液を窒素下、室温で20時間攪拌し、エタノール（1.0 mL）でクエンチし、真空下で濃縮した。残留物をエタノール（5.0 mL）に溶解し、HCl（濃）（5.0 mL）を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（10 mL）及びDIPEA（2 mL）で希釈し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／ヘキサン（1／1）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物（370 mg、76%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法D、ESI）： $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499$ 、保持時間=1.50分。

10

【0310】

中間体14

【化72】



20

N-(3-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

テトラヒドロフラン（50 mL）中の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（5.10 g、21.0 mmol）の溶液に、窒素下、 -78°C で、テトラヒドロフラン（27.2 mL、27.2 mmol）中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド（1 M）を10分間かけて滴下した。混合物を窒素下、 -78°C で40分間攪拌し、その後、ヨウ素（5.85 g、23.10 mmol）を一度に加えた。混合物を窒素下、 -78°C で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム（30 mL）の添加によりクエンチした。飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（30 mL）を加え、混合物を室温まで放温し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ヨード-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（7331 mg、95%）を黄色のゲルとして与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS（方法K、ESI）： $[\text{M}+\text{H}]^+$ イオン化なし、保持時間=2.99分。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 1.00-0.82 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

30

40

【0311】

ジオキサン（10 mL）中の5-ヨード-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（5.00 g、13.54 mmol）の溶液を、ジオキサン中の4N HCl（30 mL、120.00 mmol）で処理し、得られた（resulting）溶液を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水（50 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（100 mL）に注ぎ、混合物を酢酸エチル（2×250 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100%酢酸エチル）で精製した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮して、3-ヨード-4-ニトロ-1H-ピラゾール（2118 mg、66%）をゲルとして与えた。L

50

C/M S (方法K、E S I) : $[2M+H]^+ = 477$ 、保持時間 = 1.12分。

【0312】

氷浴中で冷却したテトラヒドロフラン (50 mL) 中の3-ヨード-4-ニトロ-1H-ピラゾール (2118 mg、8.86 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (745 mg、鉍油中60%分散液、18.61 mmol) を少量ずつ加えた。得られた溶液を0℃で20分間攪拌し、その後、2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (1.7 mL、9.75 mmol) を窒素下で滴下した。溶液を0℃で約1時間攪拌し、次に室温まで放温し、さらに2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) 及び飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) に注ぎ、混合物を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中0%~60%酢酸エチル) で精製して、所望の生成物を2つの位置異性体として与えた。第2ピークからの画分を合わせ、減圧下で濃縮して、所望の位置異性体の3-ヨード-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 (1298 mg、40%) を油状物として与えた。LC/M S (方法K、E S I) : $[M+H]^+$ = イオン化なし、保持時間 = 2.96分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 0.94 - 0.75 (m, 2H), 0.01 - -0.16 (s, 9H)。第1のピークの画分を集め、減圧下で濃縮して、別の位置異性体の5-ヨード-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 (1205 mg、37%) を油状物として与え、これは望ましくない位置異性体であった。LC/M S (方法K、E S I) : $[M+H]^+$ = イオン化なし、保持時間 = 2.96分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.73 - 3.47 (m, 2H), 0.95 - 0.69 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

【0313】

エタノール (14 mL) 及び水 (7 mL) 中の3-ヨード-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 (1.30 g、3.52 mmol) の溶液に、室温で、塩化アンモニウム (940 mg、17.58 mmol) を加えた。反応混合物を70℃に加熱し、鉄粉 (1023 mg、17.58 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を80℃に4時間加熱し、室温まで放冷し、沈殿した固体をセライトに通して濾過により除去し、濾液を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ヨード-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (1.12 g、99%) をゲルとして与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/M S (方法K、E S I) : $[M+H]^+ = 340.0$ 、保持時間 = 2.12分。

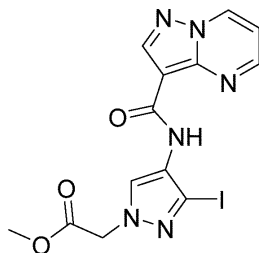
【0314】

ジクロロメタン (15 mL) 中の3-ヨード-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (1.12 g、3.17 mmol) の溶液に、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルクロリド (726 mg、3.80 mmol) 及びトリエチルアミン (1.77 mL、12.66 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートした。沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥して、標記化合物 (1.34 g、87%) を黄褐色の固体として与えた。LC/M S (方法K、E S I) : $[M+H]^+ = 485$ 、保持時間 = 2.74分。

【0315】

中間体15

【化 7 3】



メチル 2-(3-ヨード-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル) アセタート 10

ジオキサン中の4N HCl (10mL、40.00mmol)を、ジオキサン(10mL)中のN-(5-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(900mg、1.86mmol)の溶液に加え、混合物を室温で18時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥して、N-(5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩(720mg、100%)を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法K、ESI): $[M+H]^+ = 355$ 、保持時間=1.35分。

【0316】

20

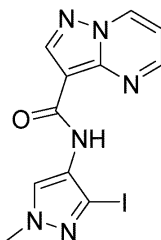
N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中のN-(5-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩(450mg、1.15mmol)の溶液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.41mL、8.06mmol)及びメチル2-ブロモアセタート(0.16mL、1.73mmol)で処理し、反応混合物を80℃に一晩加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートし、沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥して、メチル 2-(3-ヨード-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)アセタート(253mg、52%)を白色の固体として与えた。LC/MS (方法K、ESI): $[M+H]^+ = 427$ 、保持時間=1.60分。

30

【0317】

中間体 16

【化 7 4】



40

N-(3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中のN-(3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド塩酸塩(実施例14の手順内に含まれている)(1.75g、4.93mmol)の懸濁液に、N,N-ジメチルアセトアミド(1mL)中のヨードメタン(2.53g、5.42mmol)、続いて炭酸セシウム(2.17g、6.65mmol)を加えた。反応混合物を40℃に一晩加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。得られた混合物を水(5

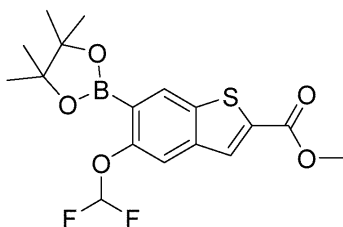
50

0 mL) に注いだ。沈殿した固体を濾過により集め、真空下で乾燥させて、所望の位置異性体の N- (3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (320 mg、収率 18%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 K、ESI) : $[M+H]^+ = 369$ 、保持時間 = 1.50 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。母液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートした。沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥させて、第 2 収穫物の所望の生成物を与えた (875 mg、48%)。

【0318】

中間体 17

【化 75】



メチル 5- (ジフルオロメトキシ) -6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート

メタノール (110 mL) 中の 6-ブロモ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (2.5 g、7.74 mmol) 及び硫酸 (2 mL) の溶液を、65 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、溶媒を蒸発させた。水 (50 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、沈殿した固体を濾過により集め、真空下で乾燥させて、メチル 6-ブロモ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート (1.25 g、48%) を白色の固体として与え、さらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法 C、ESI) : $[M+H]^+ =$ イオン化なし、保持時間 = 2.87 分。

【0319】

1, 4-ジオキササン (15 mL) 中のメチル 6-ブロモ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート (1.25 g、3.72 mmol)、ビスピナコラト ジボロン (1.70 g、6.69 mmol)、酢酸カリウム (1.82 g、18.58 mmol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (304 mg、0.372 mmol) の脱気した混合物を、加熱ブロック中、95 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0% ~ 40% 酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 5- (ジフルオロメトキシ) -6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ [b] -チオフェン-2-カルボキシラートを与えた (1.44 g、99%)。LC/MS (方法 C、ESI) : $[M+H]^+ =$ イオン化なし、保持時間 = 3.25 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.06 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.17 (s, 12H)。

【0320】

中間体 18

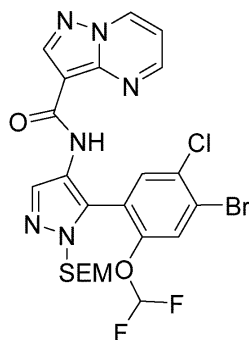
10

20

30

40

【化 7 6】



10

N-〔5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕フェニル〕-1-〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

水（500 mL）中の3-ブロモ-4-クロロフェノール（50.0 g、241 mmol）及び水酸化ナトリウム（19.0 g、475 mmol）の溶液に、0℃で、I₂（66.0 g、260 mmol）及びKI（40.0 g、241 mmol）の水溶液を滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。2 M HClの添加により溶液のpHを4に調整した。飽和Na₂SO₃溶液（1 L）を加え、続いて酢酸エチル（1 L）を加えた。水相を酢酸エチル（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／石油エーテル（1／20）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、5-ブロモ-4-クロロ-2-ヨードフェノール（20.1 g、25%）を白色の固体として与えた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ（ppm）7.74（s, 1H）, 7.28（s, 1H）, 5.28（s, 1H）。

20

【0321】

N, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の5-ブロモ-4-クロロ-2-ヨードフェノール（1.00 g、3.00 mmol）、2-クロロ-2, 2-ジフルオロアセタート（690 mg、4.53 mmol）及びCs₂CO₃（1.95 g、5.99 mmol）の溶液を、120℃で4時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、氷水（20 mL）の添加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／20）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、1-ブロモ-2-クロロ-5-〔ジフルオロメトキシ〕-4-ヨードベンゼン（1.01 g、87%）を白色の固体として与えた。

30

【0322】

LiHMDS（40 mL、THF中1.0 mol/L、40.0 mmol）を、窒素雰囲気下、-70℃で、テトラヒドロフラン（100 mL）中の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（8.00 g、32.9 mmol）の溶液に滴下した。得られた溶液を-70℃で1時間攪拌し、ZnCl₂（47 mL、THF中0.70 mol/L、32.9 mmol）を滴下した。混合物を室温まで放温し、1時間攪拌した。1-ブロモ-2-クロロ-5-〔ジフルオロメトキシ〕-4-ヨードベンゼン（12.6 g、32.9 mmol）及びPd（PPh₃）₄（1.90 g、1.64 mmol）を加え、得られた溶液を窒素下、90℃で一晩加熱した。混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／20）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕フェニル〕-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（8.01 g、49%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法F、ESI）: [M+H]⁺ = 498及び500、保持時間 = 1.42分。

40

50

【0323】

エタノール（50 mL）及び水（5.0 mL）中の5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-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（5.00 g、10.0 mmol）の溶液に、鉄粉（5.00 g、89.5 mmol）及びNH₄Cl（5.50 g、103 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌し、室温まで放冷した。固体を濾過により除去し、フィルターケーキをエタノールで洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル（200 mL）に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-アミン（5.00 g、粗）を黄色の油状物として与えた。LC/MS（方法F、ESI）：[M+H]⁺ = 468 & 470、保持時間 = 1.12分。

10

【0324】

DMA（50.0 mL）中の5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-アミン（5.00 g、粗）の溶液に、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボン酸（2.80 g、17.2 mmol）、PyAOP（9.00 g、17.3 mmol）、DIPEA（5.00 g、38.7 mmol）及び4-ジメチルアミノピリジン（140 mg、1.15 mmol）を加えた。反応混合物を60℃で一晩加熱した。混合物を室温まで放冷し、水（200 mL）を加え、混合物を酢酸エチル（3×300 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル（4/1）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標記化合物（5.70 g、2工程で92%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法F、ESI）：[M+H]⁺ = 613.0 & 615.0、保持時間 = 1.31分。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 9.57 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 0.92 - 0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

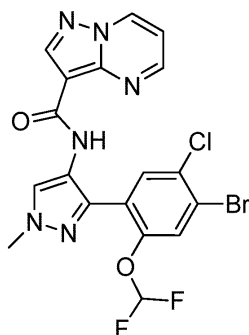
20

【0325】

中間体19

【化77】

30



40

N-〔3-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

N-〔5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド（1.00 g、1.63 mmol、中間体18）を、ジクロロメタン（20 mL）中のトリメチルオキソニウム テトラフルオボラート（314 mg、2.12 mmol）で処理し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を

50

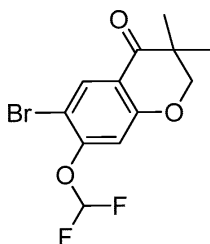
エタノールの添加によりクエンチし、塩化水素水溶液の添加により溶液のpHを7に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をDCM/MeOH(94/6)で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N-[3-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(515.4mg、64%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法S、ESI): $[M+H]^+ = 499.1$ 、保持時間=1.31分。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.70 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 72.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H)。

10

【0326】

中間体20

【化78】



20

6-ブromo-7-(ジフルオロメトキシ)-3,3-ジメチルクロマン-4-オン
3-クロロプロパン酸(577mg、5.32mmol)、4-ブromoベンゼン-1,3-ジオール(1.00g、5.29mmol)及びトリフルオロメタンスルホン酸(3.18g、21.2mmol)の混合物を、窒素下、85℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、氷水(20mL)を加え、得られた溶液をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール(97/3)で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、1-(5-ブromo-2,4-ジヒドロキシフェニル)-3-クロロプロパン-1-オン(250mg、17%)を黄色の固体として与えた。

30

【0327】

1-(5-ブromo-2,4-ジヒドロキシフェニル)-3-クロロプロパン-1-オン(250mg、0.894mmol)を、水(4.0mL)中の水酸化ナトリウム(320mg、8.00mmol)の冷却した(0℃)溶液に窒素下に加え、得られた溶液を2時間攪拌した。6N HCl水溶液で溶液のpHを2に調整し、得られた溶液をジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、6-ブromo-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン(160mg、74%)を黄色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

【0328】

40

t-BuOK(112mg、0.998mmol)を、窒素下、テトラヒドロフラン(2.0mL)中の6-ブromo-7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン(80mg、0.329mmol)の冷却した(-70℃)溶液に加えた。得られた溶液を-70℃で0.5時間攪拌し、その後、ヨードメタン(94mg、0.662mmol)を加えた。得られた溶液を-70℃で1時間攪拌し、次に室温まで放温した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配し、水相を酢酸エチル(2×)で抽出し、合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、6-ブromo-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン(80mg、90%)を黄色の固体として与えた。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.07 (s, 6H)。

50

【0329】

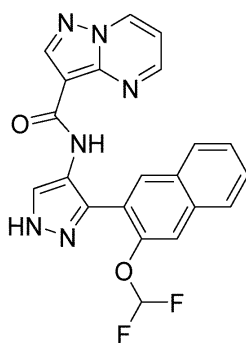
DMF (2.0 mL) 中の 6-ブロモ-7-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン (85 mg、0.314 mmol、 $C_{15}H_{11}O_3$) (196 mg、0.602 mmol) 及び 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (92.0 mg、0.603 mmol) の混合物を、120℃で16時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/4) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、6-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-オン (80 mg、79%) を黄色の固体として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 72.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)。

10

【0330】

実施例 1 (一般手順 A)

【化79】



20

N-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

N,N-ジメチルアセトアミド (18 mL) 中の 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 (1.87 g、7.69 mmol)、2-ブロモ-3-ジフルオロメトキシナフタレン (中間体 10) (1.5 g、5.49 mmol)、ブチルジー-1-アダマンチルホスフィン (332 mg、0.879 mmol)、酢酸パラジウム (II) (123 mg、0.549 mmol)、炭酸カリウム (2.35 g、17.03 mmol) 及びピバル酸 (142 mg、1.37 mmol) の溶液を、マイクロ波中、120℃で18時間攪拌した。溶液を室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、沈殿した固体をセライトに通して濾過により除去した。濾液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~80%酢酸エチル) で精製して、5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-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 (2.41 g、98%) を油状物として与えた。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (dq, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 74.0, 71.9$ Hz, 1H), 5.57 - 5.46 (m, 1H), 5.32 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 0.81 - 0.70 (m, 2H), -0.10 (s, 9H)。

30

40

【0331】

エタノール (24 mL) 及び水 (12 mL) 中の 5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-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 (1.58 g、5.91 mmol) の溶液に、25℃で、塩化アンモニウム (1.58 g、29.6 mmol) を加えた。反応混合物を70℃に加熱し、鉄粉 (1.72 g、29.6 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を80℃に1時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、固体をセライトに通して濾過により除去し、フィルターケーキを

50

メタノールで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(2354mg、98%)をゲルとして与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS(方法I、ESI): $[M+H]^+ = 406$ 、保持時間=1.56分。

【0332】

ジクロロメタン(20mL)中の5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(1.80g、4.44mmol)、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニルクロリド(849mg、4.44mmol)及びトリエチルアミン(1.86mL、13.3mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、有機相を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~100%酢酸エチル)で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-(5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.31g、54%)を泡状物として与えた。LC/MS(方法I、ESI): $[M+H]^+ = 551$ 、保持時間=1.73分。

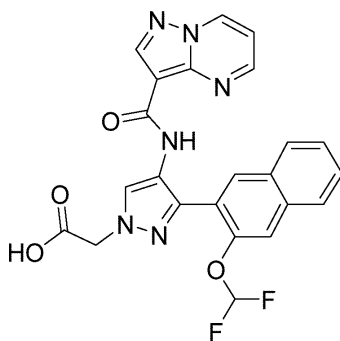
【0333】

ジオキササン(10mL)中の、N-(5-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.00g、1.82mmol)及びジオキササン中4N HCl(20mL、18.16mmol)の溶液を、室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。粗残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン中0%~100%酢酸エチル)で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物(667mg、82%)を白色の固体として与えた。LC/MS(方法I、ESI): $[M+H]^+ = 421$ 、保持時間=1.22分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.31 (dt, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.31 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.26-8.12 (m, 1H), 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.53 - 7.08 (m, 2H)。

【0334】

実施例2(一般手順B)

【化80】



2-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸

N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中のN-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

ミジン-3-カルボキサミド（実施例1）（558mg、1.33mmol）、炭酸セシウム（584mg、1.79mmol）及び2-ブロモ酢酸メチル（0.20mL、1.99mmol）の溶液を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水（50mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートし、沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥して、メチル2-（3-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-4-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート（288mg、44%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺=493、保持時間=1.37分。

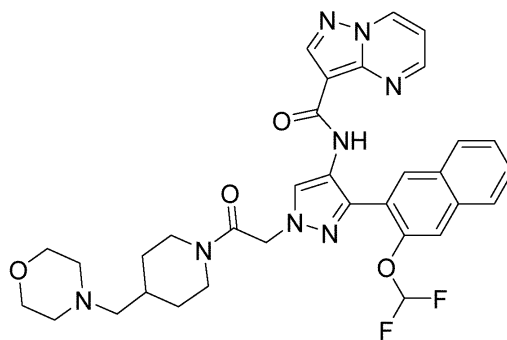
【0335】

テトラヒドロフラン（16mL）及びメタノール（4mL）中のメチル2-（3-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-4-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート（326mg、0.662mmol）の溶液に、1M水酸化ナトリウム水溶液（4mL、3mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を水（25mL）で希釈し、次に1N塩酸の添加によりpH1に調整した。溶液を酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートし、沈殿した固体を濾過により集め、真空中で乾燥させて、標記化合物（284mg、収率90%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺=479、保持時間=1.23分。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 13.13 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 - 8.37 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.70 - 7.13 (m, 4H), 5.09 (s, 2H)。

【0336】

実施例3（一般手順C）

【化81】



N-（3-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-1-（2-（4-（モルホリノメチル）ピペリジン-1-イル）-2-オキソエチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

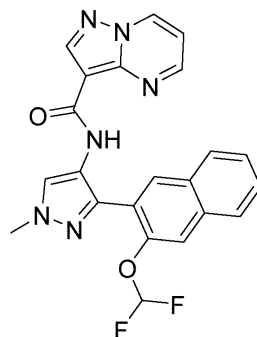
N, N-ジメチルホルムアミド（1.5mL）中の2-（3-（3-ヒドロキシナフタレン-2-イル）-4-（ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）酢酸（実施例2）（40mg、0.084mmol）及び4-（4-ピペリジルメチル）モルホリン二塩酸塩-エチルピペラジン（32mg、0.125mmol）の溶液に、HATU（49mg、0.125mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.09mL、0.502mmol）及びピリジン（0.02mL、0.251mmol）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残留物を、分取HPLC（カラム：Gemini-NX C18 5um, 110A、100×30mm；移動相：水（0.1% NH₄OH）及びCH₃CN（20% CH₃CN〜60%に15分で増加）；検出器、UV 254nm）で精製して、標記化合物（20.6mg、38%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺=645、保持時間=1.06分。¹H NMR（400 MHz

z, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 5.31 - 5.16 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.08 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 2.14 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.12 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。

【0337】

実施例4（一般手順D）

【化82】



10

N-（3-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

20

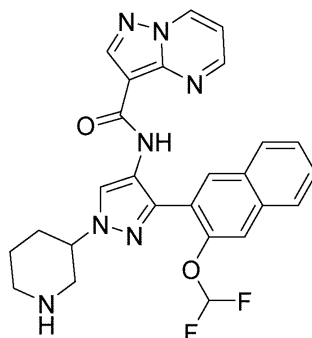
ジクロロメタン（4mL）中のN-（5-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド（実施例1の手順1に含まれている）（30mg、0.0545mmol）の溶液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボラート（12mg、0.0817mmol）を一度に加えた。反応混合物を室温で40分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100%酢酸エチル）で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、標記化合物（15mg、64%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法K、ESI）：[M+H]⁺ = 435、保持時間 = 2.44分。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 9.82 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

30

【0338】

実施例5（一般手順E）

【化83】



40

N-（3-（3-（ジフルオロメトキシ）ナフタレン-2-イル）-1-（ピペリジン-

50

3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

N,N-ジメチルアセトアミド(1.5mL)中のN-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(実施例1)(50mg、0.119mmol)、炭酸カリウム(58mg、0.416mmol)及び3-メタンスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(170mg、0.594mmol)の溶液を、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ、DCM中0~10%メタノール)で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(66mg、92%)を黄色のゲルとして与えた。LC/MS(方法K、ESI):[M+H]⁺=604、保持時間=3.18分。

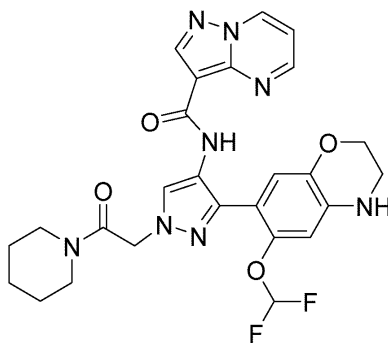
【0339】

ジオキサン(1mL)中のtert-ブチル 3-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)ナフタレン-2-イル)-4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(66mg、0.109mmol)の溶液に、ジオキサン中4N HCl(1mL、4.00mmol)を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、キラルSFC(シアノ、150×21.2mm 5u、二酸化炭素(15%メタノール+0.1%水酸化アンモニウム)でのアイソクラティック溶離)でさらに精製して、標記化合物(2.2mg、4%)を白色の固体として与えた。LC/MS(方法K、ESI):[M+H]⁺=504、保持時間=2.01分。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.82(s, 1H), 9.35-9.29(m, 1H), 8.65(s, 1H), 8.46-8.37(m, 2H), 8.17(s, 1H), 8.03(t, J=7.5Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 7.63(t, J=7.5Hz, 1H), 7.57(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=73.8Hz, 1H), 7.24(dd, J=6.7, 4.5Hz, 1H), 4.26(ddd, J=14.4, 10.5, 3.9Hz, 1H), 3.27(d, J=12.9Hz, 1H), 2.88(q, J=12.2, 11.1Hz, 2H), 2.19(d, J=9.6Hz, 1H), 1.98(qd, J=12.1, 3.9Hz, 1H), 1.79-1.73(m, 1H), 1.55(q, J=12.2Hz, 1H)。

【0340】

実施例6(一般手順F)

【化84】



N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[2-オキソ-2-(ピペリジン-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

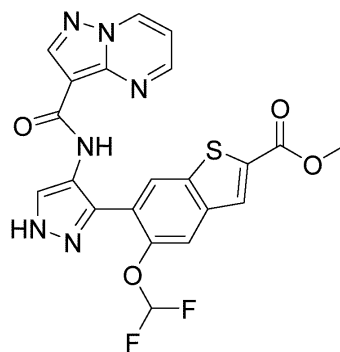
N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中のN-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾ-

ルー 4 - イル] ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (実施例 11) (100 mg、0.234 mmol)、 Cs_2CO_3 (156 mg、0.479 mmol) 及び 2 - ブロモ - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (100 mg、0.485 mmol) の溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を、ジクロロメタン/メタノール (20/1) を用いたシリカゲルカラムの短いパッドに通した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム、Xbridge Phenyl OBD Column、5 μm 、19 × 150 mm; 移動相、水 (0.05% NH_4OH) 及びアセトニトリル (5% アセトニトリル ~ 35% に 10 分で); 検出器、UV 220 nm) で精製して、標記化合物 (39.6 mg、31%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 A、ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 553$ 、保持時間 = 2.53 分; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.79 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 75.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.46 - 3.44 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 2H), 1.61 - 1.59 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 4H)。

【0341】

実施例 7 (一般手順 G)

【化 85】



メチル 5 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシラート

1, 4 - ジオキサン (8 mL) 及び N, N - ジメチルアセトアミド (4 mL) 中の N - (3 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (中間体 14) (1.0 g、2.06 mmol)、メチル 5 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシラート (中間体 17) (1.03 g、2.68 mmol)、炭酸カリウム (1141 mg、8.26 mmol) 及びビス (ジ - tert - ブチル (4 - ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (308 mg、0.41 mmol) の脱気した混合物を、封管中、100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を酢酸エチルでトリチュレートし、沈殿した固体を濾過により集め、真空下で乾燥させて、メチル 5 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシラート (484 mg、収率 38%) を褐色の固体として与えた。LC/MS (方法 K、ESI): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 615$ 、保持時間 = 3.16 分。

【0342】

ジオキサン中 4 N HCl (1 mL、4.00 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (0.5 mL

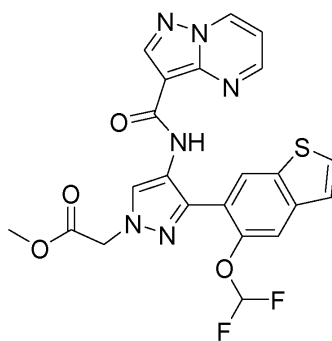
）中のメチル 5-（ジフルオロメトキシ）-6-（4-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-3-イル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート（50 mg、0.081 mmol）の溶液に加えた。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル 5-（ジフルオロメトキシ）-6-（4-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-3-イル）ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシラート（23 mg、50%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法K、ESI）：
 $[M+H]^+ = 485$ 保持時間 = 1.97分。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 - 8.49 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 - 6.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)。

10

【0343】

実施例8（一般手順H）

【化86】



20

メチル 2-（3-（5-（ジフルオロメトキシ）ベンゾ [b] チオフェン-6-イル）-4-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート

1, 4-ジオキサン（4 mL）中の6-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）ベンゾチオフェン（中間体1）（172 mg、0.62 mmol）、ビスピナコールエステルボロナート（283 mg、1.11 mmol）、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン パラジウム（II）クロリド（50 mg、0.062 mmol）及び酢酸カリウム（302 mg、3.08 mmol）の脱気した混合物を、封管中、加熱ブロックにて95℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷した。ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）-ホスフィン）ジクロロパラジウム（ii）（92 mg、0.13 mmol）、炭酸カリウム（341 mg、2.46 mmol）、メチル 2-（3-ヨード-4-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート（中間体15）（263 mg、0.62 mmol）及び1, 4-ジオキサン（1.5 mL）を加え、混合物を加熱ブロック中、95℃で5時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水（50 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、DCM中0～10%メタノール）で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、メチル 2-（3-（5-（ジフルオロメトキシ）-ベンゾ [b] チオフェン-6-イル）-4-（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート（150 mg、49%）を黄褐色の固体として与えた。LC/MS（方法K、ESI）： $[M+H]^+ = 499$ 、保持時間 = 2.18分。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.32 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45 -

30

40

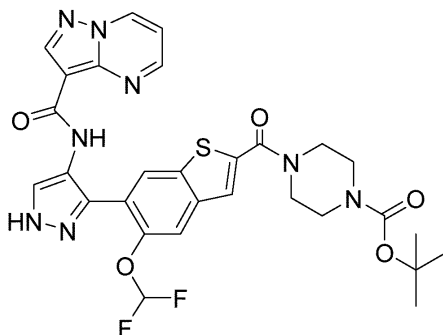
50

7.00 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

【0344】

実施例9 (一般手順I)

【化87】



10

tert-ブチル 4-(5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート

1 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL, 0.25 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) 及びメタノール (0.25 mL) 中のメチル 5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシラート (一般手順A及び中間体3に従って合成した) (100 mg, 0.16 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮乾固した。得られた残留物を水 (25 mL) で希釈し、1 N塩酸の添加により pH を1に調整した。沈殿した固体を濾過により集め、真空下で乾燥させて、5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (72 mg, 収率74%) を黄色の固体として与えた。LC/MS (方法K、ESI): [M+H]⁺ = 601、保持時間 = 2.74 分。

20

【0345】

N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (235 mg, 0.39 mmol) 及びピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (110 mg, 0.59 mmol) の溶液に、HATU (230 mg, 0.59 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.41 mL, 2.35 mmol) を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、水 (20 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 4-(5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (332 mg, 100%) をゲルとして与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法K、ESI): [M+H]⁺ = 769、保持時間 = 3.22 分。

30

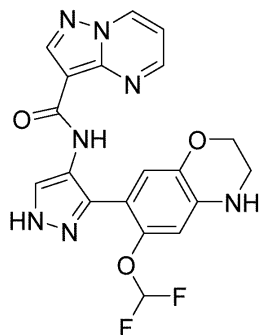
40

【0346】

テトラヒドロフラン (4 mL) 中のtert-ブチル 4-(5-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシラート (90 mg, 0.117 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン中のテトラブチルアンモニウムフルオリドの1 M溶液 (1 mL, 1.00 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌し、次に65℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、濃縮し

50

【化 89】



10

N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン(10mL)中のN-[5-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(中間体12)(200mg、0.326mmol)の溶液に、tert-ブチル N-(2-ヒドロキシエチル)カルバマート(105mg、0.651mmol)、[PdCl(アリル)]₂(6.01mg、0.0161mmol)、t-BuBrettPhos(16.0mg、0.0329mmol)及びCs₂CO₃(213mg、0.654mmol)を窒素下で加えた。反応混合物を60℃で4時間攪拌し、室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(19/1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、tert-ブチル N-[2-[2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-5-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ]エチル]カルバマート(182mg、80%)を黄色の油状物として与えた。LC/MS(方法G、ESI):[M+H]⁺=694、保持時間=1.54分。

20

【0349】

t-BuOH(15mL)中のtert-ブチル N-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)-5-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ]エチル]カルバマート(182mg、0.270mmol)の溶液に、BrettPhos Palladacycle Gen. 3(CAS 1470372-59-8、vendor J&K Scientific Ltd)(48.0mg、0.0530mmol)、BrettPhos(56.0mg、0.104mmol)及び炭酸カリウム(73.0mg、0.528mmol)を窒素下で加えた。反応混合物を110℃で20時間攪拌した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、tert-ブチル 6-(ジフルオロメトキシ)-7-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボキシラート(95mg、53%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI):[M+H]⁺=658、保持時間=1.17分。

30

40

【0350】

メタノール(8.0mL)中のtert-ブチル 6-(ジフルオロメトキシ)-7-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボキシラート(80mg、0.122mmol)の溶液に、HCl(6M)(4.0mL)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた混合

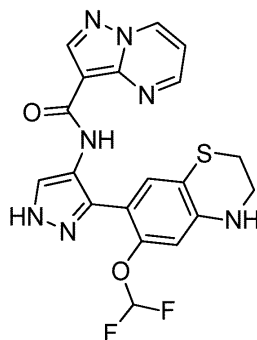
50

物を真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC（カラム、XBridge Shield RP18 OBD Column、19×150mm、5μm；移動相、水中10mM NH₄HCO₃及びCH₃CN（10.0% CH₃CNから38.0%に10分で）；検出器、UV254nm）で精製して、標記化合物（16.1mg、24%）を黄色の固体として与えた。LC/MS（方法C、ESI）：[M+H]⁺=428、保持時間=2.05分；¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 8.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.57- 8.51 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.11 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H)。

【0351】

実施例12（一般手順L）

【化90】



N-（3-（6-（ジフルオロメトキシ）-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]チアジン-7-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン（14mL）中のN-〔5-〔5-ブromo-4-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（中間体12）（1.00g、1.62mmol）、tert-ブチル N-（2-スルファニルエチル）カルバマート（867mg、4.89mmol）、Pd₂(dba)₃・CHCl₃（338mg、0.327mmol）、XantPhos（380mg、0.657mmol）及び炭酸カリウム（676mg、4.89mmol）の脱気した混合物を、80℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1～4／1）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、tert-ブチル N-（2-〔〔2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（4-〔ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕-メチル〕-1H-ピラゾール-5-イル）フェニル〕スルファニル）エチル）カルバマート（670mg、58%）を淡黄色の固体として与えた。LC/MS（方法F、ESI）：[M+Na]⁺=732、保持時間=1.43分。

【0352】

トルエン（14mL）中のtert-ブチル N-（2-〔〔2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（4-〔ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド〕-1-〔〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-5-イル）フェニル〕スルファニル）-エチル）カルバマート（670mg、0.943mmol）、BrettPhos Palladacycle Gen. 3（CAS1470372-59-8、vendor J&K Scientific Ltd）（86.0mg、0.095mmol）、BrettPhos（101mg、0.188mmol）及び炭酸カリウム（260mg、1.88mmol）の脱気した混合物を、110℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1～3／2）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、tert-ブチル 6-（ジフルオロメトキシ）-7-（4-〔ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド〕-1-〔〔

2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-4-カルボキシラート(530mg、83%)を淡黄色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI): $[M+H]^+=674$ 、保持時間=1.23分。

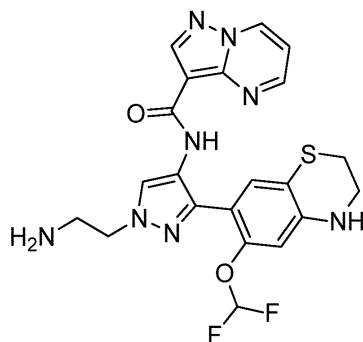
【0353】

tert-ブチル 6-(ジフルオロメトキシ)-7-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキシラート(30.0mg、0.0445mmol)を、HCl/ジオキサン(10ml、4M)に溶解した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、ジクロロメタン(5mL)で希釈した残留物及びDIPA(1mL)を加えた。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をメタノール/ジクロロメタン(1/10)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。粗生成物を、分取HPLC(カラム、Xbridge Phenyl OBD Column、19×150mm、5 μ m;移動相、水(0.05% NH₄OH)及びCH₃CN(10% CH₃CN~40%に15分で);検出器、UV 254nm)で精製して、標記化合物(5.1mg、26%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI): $[M+H]^+=444.2$ 、保持時間=0.75分;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.97(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.34(dd, J=6.9, 1.5 Hz, 1H), 8.71(dd, J=4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.30(dd, J=7.1, 4.4 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.97(t, J=73.2 Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.56(t, J=3.0 Hz, 2H), 3.02-2.99(m, 2H)。

【0354】

実施例13(一般手順M)

【化91】



N-(1-(2-アミノエチル)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

メタノール(30mL)中のN-[5-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(中間体12)(2.00g、3.258mmol)と濃塩酸(15mL、12M)との混合物を、室温で3時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集めて、N-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.57g)を白色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI): $[M+H]^+=485$ 、保持時間=0.87分。

【0355】

テトラヒドロフラン(100mL)中のN-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(2.30g、粗)、tert-ブチル N-(2-ブロモエチル)カルバマート(4.30g、19.2mmol)及びCs₂CO₃(6.30g、1

9. 3 mmol) の混合物を、55℃で3.5時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル／石油エーテル(1/1)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル N-(2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)カルバマート(2.5g、2工程で収率76%)を白色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI): [M+H]⁺=628、保持時間=1.04分。

【0356】

テトラヒドロフラン(100mL)中のtert-ブチル N-(2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)カルバマート(300mg、0.479mmol)、tert-ブチル N-(2-スルファニルエチル)カルバマート(170mg、0.959mmol)、Xant Phos(112mg、0.194mmol)、Pd₂(dba)₃(96.0mg、0.262mmol)及び炭酸カリウム(133mg、0.962mmol)の脱気した混合物を、100℃で一晩加熱した。反応物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル(4/1)で溶離するシリカゲルカラムで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、tert-ブチル N-[2-(3-[5-[2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル]カルバマート(310mg、90%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法F、ESI): [M+H]⁺=723、保持時間=1.05分。

【0357】

t-BuOH(20mL)中のtert-ブチル N-[2-(3-[5-[2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル]カルバマート(310mg、0.429mmol)、Brett Phos(93mg、0.173mmol)、K₂CO₃(119mg、0.861mmol)及びBrett Phos Palladacycle Gen. 3(CAS 1470372-59-8、vendor J&K Scientific Ltd)(86.0mg、0.111mmol)の脱気した混合物を、110℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 7-[1-(2-[3-[5-[2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-4-カルボキシラート(210mg、71%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法H、ESI): [M+H]⁺=687、保持時間=1.18分。

【0358】

メタノール(10mL)中のtert-ブチル 7-[1-(2-[3-[5-[2-[3-[5-ブロモ-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-イル]エチル)-6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-4-カルボキシラート(210mg、0.306mmol)の溶液に、濃塩酸(5.0mL、12M)を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、DIPEA(0.5mL)を加え、混合物を濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂/MeOH=5/1で溶離するシリカゲルの短いパッドに通した。粗生成物を、分取HPLC(カラム、XBridge Shield RP18 OBD Column、19×150mm、5μm;移動相:水中10mM NH₄HCO₃及びCH₃CN(33% CH₃CN~55%に14分で);検出器、UV 254nm)で精製して、N-[1-(2-アミノエチル)-3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-

10

20

30

40

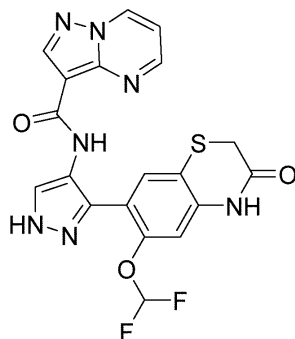
50

3-カルボキサミド (49, 4mg, 33%) を黄色の固体として与えた。LC/MS (方法A、ESI): $[M+H]^+ = 487$ 、保持時間 = 2.22分。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.10 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.61 (t, $J = 74.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 - 3.67 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H)。

【0359】

実施例 14 (一般手順N)

【化92】



10

N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

20

トルエン (15 mL) 中の N-[5-[5-ブromo-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (中間体 12) (400 mg, 0.652 mmol)、メチル 2-スルファニルアセタート (212 mg, 1.99 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (67.0 mg, 0.065 mmol)、XantPhos (75.0 mg, 0.130 mmol) 及び炭酸カリウム (276 mg, 1.99 mmol) の脱気した混合物を、80℃で20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (1/2~1/1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、メチル 2-[[2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-5-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]スルファニル]アセタート (140 mg, 4%) を淡黄色の油状物として与えた。

30

【0360】

メチル 2-[[2-クロロ-4-(ジフルオロメトキシ)-5-(4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]スルファニル]アセタート (140 mg, 0.219 mmol) を、 NH_3 /エタノール (18%, 10 ml) に溶解し、混合物を室温で2日間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、N-(5-[5-[(カルバモイルメチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (130 mg, 95%) を赤色の固体として与えた。LC/MS (方法F、ESI): $[M+H]^+ = 625$ 、保持時間 = 1.21分。

40

【0361】

t-BuOH (12 mL) 中の N-(5-[5-[(カルバモイルメチル)スルファニル]-4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリ

50

ミジン-3-カルボキサミド (130mg、0.208mmol)、BrettPhos Palladacycle Gen. 3 (CAS 1470372-59-8、vendor J&K Scientific Ltd) (4.00mg、0.00501mmol)、BrettPhos (5.00mg、0.00899mmol) 及び炭酸カリウム (55.0mg、0.398mmol) の脱気した混合物を、110℃で40時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／ヘキサン (1／1～4／1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (70mg、57%) を淡黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法F、ESI) : $[M+H]^+ = 588$ 、保持時間=1.08分。

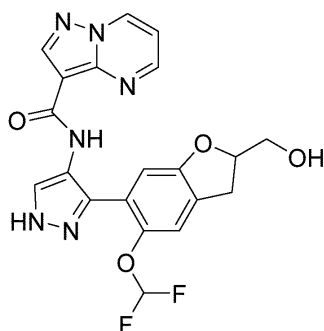
【0362】

N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (60mg、0.102mmol) を、HCl／ジオキサン (4.0mL、4M) に溶解し、混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、DIPEAの添加により溶液のpHを8に調整した。残留物を、分取HPLC (カラム、Xbridge Phenyl OBD Column、19×150mm、5 μ m；移動相、水 (0.05% NH_4OH) 及び CH_3CN (20% CH_3CN ～50%に15分で)；検出器、UV254nm) で精製して、N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾチアジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (12.1mg、26%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法B、ESI) : $[M+H]^+ = 458$ 、保持時間=1.04分； ^1H NMR (300MHz DMSO-d_6) : δ 12.97 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.57 (s, 2H)。

【0363】

実施例15 (一般手順O)

【化93】



N-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

ジオキサン (30mL) 中の N-[5-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (中間体18) (1.00g、1.63mmol)、トリブチル (プロパー-2-エン-1-イル) スタンナン (1.08g、3.26mmol)、 CsF (866mg、5.70mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (188mg、0.163mmol) の脱気した混合物を、80℃で一晩加熱した。混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル (3

／2)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、N-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(プロパー2-エン-1-イル)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.00g、70%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法H、ESI): [M+H]⁺=577、保持時間=3.07分。

【0364】

テトラヒドロフラン(10mL)及び水(10mL)中のN-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(プロパー2-エン-1-イル)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.00g)の混合物に、NMO(430mg、3.67mmol)及びOsO₄(840mg、3.304mmol)を窒素下で加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に1MNa₂SO₃水溶液(10mL)の添加によりクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×100mL)で抽出し、有機層を合わせた。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、N-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.00g、84%)を淡黄色の固体として与えた。LC/MS(方法H、ESI): [M+H]⁺=611、保持時間=2.39分。

【0365】

トルエン(15mL)中のN-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(300mg)、[PdCl(アリル)]₂(7.21mg、0.0187mmol)、t-BuBrettPhos(23.9mg、0.0493mmol)及びCs₂CO₃(401mg、1.23mmol)の脱気した混合物を、95℃で一晩加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(180mg、3工程で64%)を黄色の固体として与えた。LC/MS(方法H、ESI): [M+H]⁺=573、保持時間=2.40分。

【0366】

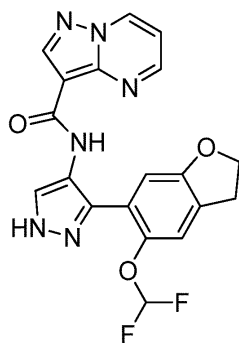
N-(5-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(100mg)を、HCl/ジオキサン(10mL、4M)に溶解した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を、CH₃CN/H₂O(0.5% NH₄HCO₃、0~40% CH₃CN 40分で)で溶離するC18シリカゲルの逆相フラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、真空下で濃縮して、標記化合物(25mg、32%)をオフホワイト色の固体として与えた。LC/MS(方法H、ESI): [M+H]⁺=443、保持時間=1.52分。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):

δ 12.93 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.45 - 7.23 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.4.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.08 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 3.78 - 3.52 (m, 2H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.16 - 3.10 (m, 1H)。

【0367】

実施例 16 (一般手順 P)

【化 9 4】



10

N-〔3-〔5-〔ジフルオロメトキシ〕-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

ジオキサラン (10 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の N-〔5-〔4-ブロモ-5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド (中間体 18) (300 mg、0.489 mmol)、2-〔(E)-2-エトキシエテニル〕-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (194 mg、0.979 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (40.0 mg、0.0490 mmol) 及び Cs₂CO₃ (320 mg、0.982 mmol) の脱気した混合物を、80℃で一晩攪拌した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (55/45) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、N-〔5-〔5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕-4-〔(E)-2-エトキシエテニル〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド (340 mg、75%) を黄色の固体として与えた。LC/MS (方法 D、ESI) : [M+H]⁺ = 605、保持時間 = 1.55 分。

20

【0368】

ジクロロメタン (10 mL) 中の N-〔5-〔5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕-4-〔(Z)-2-エトキシエテニル〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド (340 mg) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、N-〔5-〔5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕-4-〔2-オキソエチル〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド (400 mg、60%) を黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法 D、ESI) : [M+H]⁺ = 577、保持時間 = 1.40 分。

30

40

【0369】

ジクロロメタン (10.0 mL) 中の N-〔5-〔5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕-4-〔2-オキソエチル〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド (300 mg、LCMS により純度 60%) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (221 mg、1.04 mmol) をいくつかのバッチで加えた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (20/1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、N-〔5-〔5-クロロ-2-〔ジフルオロメトキシ〕-4-〔2-ヒドロキシエチル〕フェニル〕-1-〔〔2-〔トリメチルシリル〕エトキシ〕メチル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a

50

〕ピリミジン-3-カルボキサミド (50 mg、3工程で収率24%)を黄色の固体として与えた。LC/MS (方法E、ESI) : $[M+H]^+ = 579$ 、保持時間 = 0.99分。

【0370】

トルエン (2.0 mL) 中のN-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2-ヒドロキエチル)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (50.0 mg、0.0864 mmol)、Pd₂(アリル)₂Cl₂ (1.58 mg、0.00409 mmol)、t-BuBrettphos (4.20 mg、0.00866 mmol) 及びCs₂CO₃ (70.5 mg、0.216 mmol) の脱気した混合物を、95℃で一晩攪拌した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (7/3) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、N-[5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (35 mg、75%) を黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法D、ESI) : $[M+H]^+ = 543$ 、保持時間 = 1.42分。

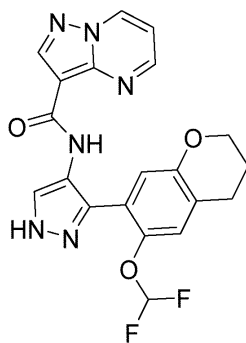
【0371】

ジクロロメタン (5.0 mL) 中のN-[5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (35 mg、0.0645 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を、分取HPLC (カラム、Xbridge Phenyl OBD Column、19×150 mm、5 μm; 移動相、水 (0.05% NH₄OH) 及びCH₃CN (25.0% CH₃CN~35.0% に7分で); 検出器、UV 220、254 nm) で精製して、標記化合物 (7.7 mg、29%) をオフホワイト色の固体として与えた。LC/MS (方法H、ESI) : $[M+H]^+ = 413$ 、保持時間 = 1.42分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.99 & 12.94 (s, 1H), 9.80 & 9.72 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.69 - 8.66 (m, 2H), 8.25 & 8.06 (s, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 6.97 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

【0372】

実施例17 (一般手順Q)

【化95】



N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の5-[4-ブロモ-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-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 (中間体18) (1.50 g、3.00 mmol)、エチル 3-

10

20

30

40

50

ブロモジnkチオ) プロパノアート (9. 0 mL、THF 中 0. 5 M) 及び Pd (PPh₃)₄ (360 mg、0. 312 mmol) の脱気した混合物を、70 °C で 4 時間撹拌した。反応物を室温まで放冷し、NH₄Cl 水溶液 (10 mL) の添加によりクエンチした。酢酸エチル (50 mL) を加え、相を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル/酢酸エチル (6/1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、エチル 3- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (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-5-イル) フェニル] プロパノアート (1. 45 g、92 %) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 F、ESI) : [M+Na]⁺ = 542、保持時間 = 1. 42 分。

10

【0373】

テトラヒドロフラン (15 mL) 中のエチル 3- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (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-5-イル) フェニル] プロパノアート (1. 45 g、2. 78 mmol) の溶液に、0 °C で、DIBAL-H (10. 8 mL、10. 8 mmol、ヘキサン中 1 M) を滴下した。反応混合物を室温まで放温し、1 時間撹拌した。反応物を NH₄Cl 溶液 (10 mL) の添加によりクエンチした。酢酸エチル (50 mL) を加え、相を分離した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、3- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (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-5-イル) フェニル] プロパン-1-オール (0. 90 g、68 %) を淡黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法 F、ESI) : [M+Na]⁺ = 500、保持時間 = 1. 31 分。

20

【0374】

トルエン (3. 0 mL) 中の 3- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (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-5-イル) フェニル] プロパン-1-オール (100 mg、0. 209 mmol)、[PdCl (アリル)]₂ (3. 00 mg、0. 00799 mmol)、t-BuBrettPhos (10. 0 mg、0. 0209 mmol) 及び Cs₂CO₃ (170 mg、0. 522 mmol) の脱気した混合物を、95 °C で 18 時間撹拌した。反応を 3 回繰り返した。3 つのバッチを合わせ、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/9) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] -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 193 mg (70 %) を無色の油状物として得た。LC/MS (方法 F、ESI) : [M+H]⁺ = 442、保持時間 = 1. 22 分。

30

【0375】

エタノールと水の混合溶媒 (5. 0 mL、v/v = 10/1) 中の 5- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] -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 (190 mg、0. 430 mmol)、鉄粉 (192 mg、3. 43 mmol) 及び NH₄Cl (70. 0 mg、1. 30 mmol) の混合物を、還流下で 10 分間加熱した。混合物を室温まで放冷し、沈殿した固体を濾過により除去した。濾液を酢酸エチルと水に分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (2/3) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、5- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル] -1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1H-ピラゾール-4-アミン (0. 154 g、87 %) を無色の固体として与えた。

40

【0376】

50

DMA (3.0 mL) 中の 5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-アミン (154 mg, 0.374 mmol) の溶液に、ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (92.0 mg, 0.564 mmol)、4-DMA P (5.00 mg, 0.0409 mmol)、DIPEA (145 mg, 1.12 mmol) 及び PyAOP (293 mg, 0.562 mmol) を加えた。反応混合物を 45℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、酢酸エチルと水に分配した。有機相を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (170 mg, 82%) をオフホワイト色の固体として与えた。LC/MS (方法 F、ESI): $[M+H]^+ = 557$ 、保持時間 = 1.26 分。

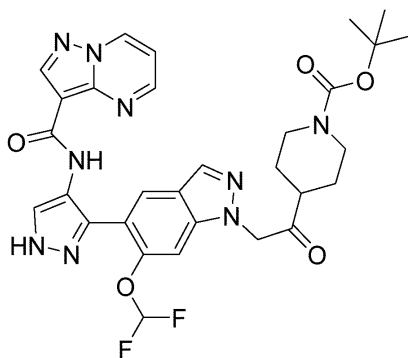
【0377】

ジクロロメタン (8.0 mL) 中の N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (170 mg, 0.305 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。粗生成物を、分取 HPLC (カラム、XBridge Shield RP18 OBD Column、5 μ m、19 × 150 mm; 移動相 A: 10 mM NH_4HCO_3 を含む水、移動相 B: CH_3CN ; 流量: 2.5 mL/分; 勾配: 20% B ~ 55% B に 8 分で; 254 nm) でさらに精製して、標記化合物 (91.4 mg, 70%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 C、ESI): $[M+H]^+ = 427$ 、保持時間 = 2.26 分; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.94 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 74.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 2H)。

【0378】

実施例 18

【化96】



tert-ブチル 4-(2-(6-(ジフルオロメトキシ)-5-(4-(ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

ジオキサン (0.5 mL) 中の N-(5-(6-(ジフルオロメトキシ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インダゾール-5-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド（実施例 21 に含まれている調製物）（36mg、0.104mmol）の溶液に、ジオキサン中 4M HCl の溶液（2mL）を加えた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、N-（3-（6-（ジフルオロメトキシ）-1H-インダゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（20mg、91%）を黄褐色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS（方法 I、ESI）：[M+H]⁺ = 411、保持時間 = 0.94 分。

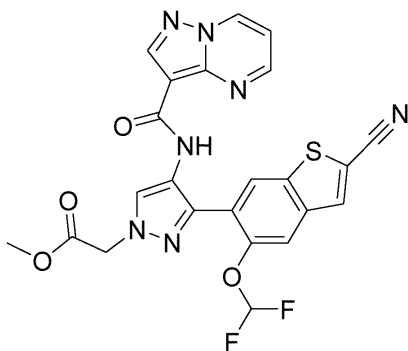
【 0 3 7 9 】

N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の N-(3-(6-(ジフルオロメトキシ)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (20 mg, 0.0487 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (22 mg, 0.0658 mmol) 及び tert-ブチル 4-(2-プロモアセチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (24 mg, 0.073 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100 ~ 200 メッシュ、DCM 中 0 ~ 10 % メタノール) で精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (4 mg, 9.5 %) を黄褐色の固体として与えた。LC/MS (方法 K, ESI) : $[M+H]^+ = 636$ 、保持時間 = 2.40 分。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.36 - 9.28 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 6.94 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.01 (m, 4H), 2.91 - 2.69 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

【 0 3 8 0 】

実施例 19 (一般手順 R)

【化 9 7】



メチル 2- (3- (2-シアノ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド) -1H-ピラゾール-1-イル) アセタート

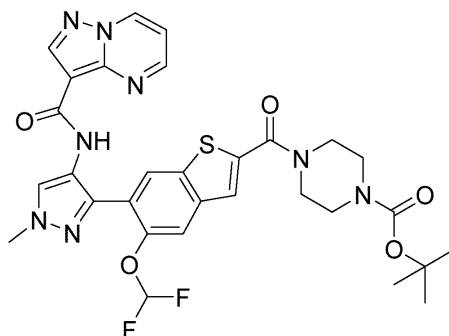
N, N-ジメチルホルムアミド（0.7 mL）中のメチル 2-（3-（2-カルバモイル-5-（ジフルオロメトキシ）ベンゾ[b]チオフェン-6-イル）-4-（ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド）-1H-ピラゾール-1-イル）アセタート（実施例 92）（25 mg, 0.046 mmol）と塩化シアヌル（30 mg, 0.16 mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水（10 mL）に注ぎ、酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200 メッシュ、ヘプタン中 0～100 % 酢酸エチル）で精製

した。適切な画分を集め、続いて蒸発させて、メチル 2- (3- (2-シアノ-5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) -4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド) -1H-ピラゾール-1-イル) アセタート (13 mg、54%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法K、ESI) : $[M+H]^+ = 524$ 、保持時間 = 2.21 分。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 - 7.05 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。

【0381】

実施例 20 (一般手順 S)

【化 98】



tert-ブチル 4- (5- (ジフルオロメトキシ) -6- (1-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド) -1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシラート

1, 4-ジオキササン (4 mL) 及び N, N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 中の N- (3-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (中間体 16) (308 mg、0.84 mmol)、tert-ブチル 4- (5- (ジフルオロメトキシ) -6- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシラート (中間体 3) (150 mg、0.28 mmol)、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (ii) (42 mg、0.056 mmol) 及び炭酸カリウム (154 mg、1.12 mmol) の脱気した混合物を、加熱ブロック中、100 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、以下の条件 [カラム : Cellulose-1、150 × 21.2 mm; 移動相 : 二酸化炭素及び 40% ニートの (neat) メタノール] ; 検出器、UV 242 nm] で、キラル SFC でさらに精製して、tert-ブチル 4- (5- (ジフルオロメトキシ) -6- (1-メチル-4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド) -1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシラート (48.7 mg、26%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法 C、ESI) : $[M+H]^+ = 653$ 、保持時間 = 2.37 分。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 9.34 (dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 73.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

【0382】

実施例 21 (一般手順 T)

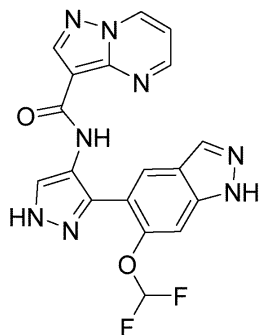
10

20

30

40

【化 9 9】



10

N- (3- (6- (ジフルオロメトキシ) -1H-インダゾール-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

N, N-ジメチルアセトアミド (18 mL) 中の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 (961 mg, 3.95 mmol)、5-ブロモ-6- (ジフルオロメトキシ) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール (中間体9) (1.11 g, 2.82 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (170 mg, 0.452 mmol)、酢酸パラジウム (64 mg, 0.282 mmol)、炭酸カリウム (1209 mg, 8.75 mmol) 及びピバル酸 (73 mg, 0.705 mmol) の溶液を、密閉したバイアル中、120℃で18時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、酢酸エチルを加え、沈殿した固体をセライトに通して濾過により除去した。濾液を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、ヘプタン中0~80%酢酸エチル) で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、6- (ジフルオロメトキシ) -5- (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-5-イル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール (1081 mg, 69%) を油状物として与えた。LC/MS (方法I、ESI) : $[M+H]^+ = 556$ 、保持時間 = 2.07分。

20

【0383】

30

エタノール (12 mL) 及び水 (6 mL) 中の6- (ジフルオロメトキシ) -5- (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-5-イル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール (1.08 g, 1.95 mmol) と塩化アンモニウム (520 mg, 9.73 mmol) との混合物を、70℃に加熱し、鉄粉 (566 mg, 9.73 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を80℃で1時間加熱し、室温まで放冷し、沈殿した固体をセライトに通して濾過により除去した。フィルターケーキをメタノールで洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5- (6- (ジフルオロメトキシ) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-5-イル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール-4-アミン (930 mg, 91%) をゲルとして与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法A、ESI) : $[M+H]^+ = 527$ 、保持時間 = 1.96分。

40

【0384】

ジクロロメタン (13 mL) 中の5- (6- (ジフルオロメトキシ) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-インダゾール-5-イル) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール-4-アミン (1.30 g, 2.51 mmol) の溶液に、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボニルクロリド (480 mg, 2.51 mmol) 及びトリエチルアミン (1.05 mL, 7.53 mmol) を加

50

え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機相を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、100～200メッシュ、ヘプタン中0～100%酢酸エチル）で精製して、N-（5-（6-（ジフルオロメトキシ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-5-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（737mg、44%）を黄褐色の固体として与えた。LC/MS（方法I、ESI）：[M+H]⁺=671、保持時間=1.90分。

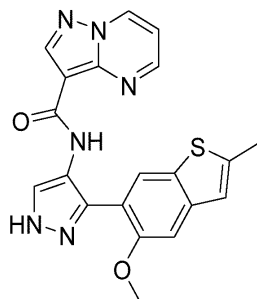
【0385】

ジオキサン（0.5mL）中のN-（5-（6-（ジフルオロメトキシ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インダゾール-5-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド（70mg、0.104mmol）の溶液に、ジオキサン中4M HCl（2mL）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、SFC（Phenomenex Cellulose-1；150×21.1mm、5μm；二酸化炭素（30%メタノール+0.1%水酸化アンモニウム）でのアイソクラティック溶離）でさらに精製して、標記化合物（9.4mg、22%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法J、ESI）：[M+H]⁺=411、保持時間=3.99分。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.97 (s, 2H), 9.73 (s, 1H), 9.31 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 - 7.04 (m, 3H)。

【0386】

実施例22（一般手順U）

【化100】



N-（3-（5-メトキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

中間体5を用い、一般手順Aに詳述したのと同じ手順を用いて、5-（3-ブロモ-5-メトキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル）-4-ニトロ-1-（（2-（トリメチルシリル）-エトキシ）メチル）-1H-ピラゾールを調製した。LC/MS（方法K、ESI）：[M+H]⁺=498

【0387】

エタノール（7.62mL）中の2-[[5-（3-ブロモ-5-メトキシ-2-メチルベンゾチオフェン-6-イル）-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（285mg、0.572mmol）の脱気した溶液に、炭素担持パラジウム（0.100g）を加えた。添加が完了すると、反応混合物を室温で16時間攪拌した。固体をセライトに通して濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、5-（5-メトキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピラゾール-4-アミン（0.251g、>100%）を泡状物として与えた。この化合物をさらに精製することなく用いた。LC/MS（

方法X、ESI) : $[M+H]^+ = 390$ 。

【0388】

N-(5-(5-メトキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

一般手順Aと同じ手順を用いて反応を実施した。LC/MS (方法K、ESI) : $[M+H]^+ = 535$

【0389】

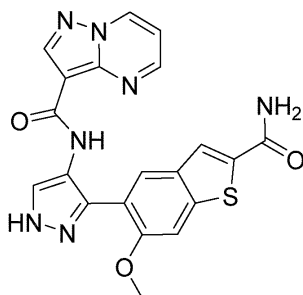
N-(3-(5-メトキシ-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

一般手順Aと同じ手順を用いて反応を実施した。LC/MS (方法Y、ESI) : $[M+H]^+ = 405$ 。保持時間 = 4.01分; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.32 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

【0390】

実施例23 (一般手順V)

【化101】



N-(3-(2-カルバモイル-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

マイクロ波管中のエチル 6-メトキシ-5-(4-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシラート (一般手順Aに従って調製した) (150mg、0.338mmol) に、エタノール (3mL) 及び濃 NH_4OH 水溶液 (6mL) を加えた。反応混合物を密閉し、50℃に一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、沈殿した固体を濾過により集めた。固体を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、N-(5-(2-カルバモイル-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (119mg、63%) を白色の固体として与え、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。LC/MS (方法K、ESI) : $[M+H]^+ = 564$ 、保持時間 = 2.28分。

【0391】

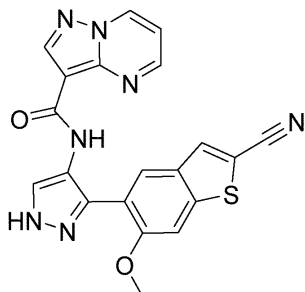
ジオキサン (0.5mL) 中の N-(5-(2-カルバモイル-6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (26mg、0.0461mmol) の溶液に、ジオキサン中 4N HCl (1mL、4.00mmol) を加えた。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、分取HPLC (カラム: Gemini-NX C18 5 μ m、110Å、50×30mm; 移動相; 水 (0.1%水酸化アンモニウム) 及び CH_3CN (5% CH_3CN ~ 50% に 10分

で) ; 検出器、UV 254nm) でさらに精製して、標記化合物 (2.7mg、14%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法K、ESI) : $[M+H]^+ = 434$ 、保持時間 = 1.38分。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.32 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 41.7$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0392】

実施例24 (一般手順W)

【化102】



10

N-(3-(2-シアノ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド

20

N, N-ジメチルホルムアミド (0.5mL) 中のN-(5-(2-カルバモイル-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル) -1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (実施例23に含まれている調製物) (50mg、0.0887mmol) の溶液に、塩化シアヌル (8mg、0.0443mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。別の分の塩化シアヌル (8mg、0.0443mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20mL) に注ぎ、酢酸エチル (2×100mL) で抽出した。合わせた有機層 (organic later) をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残留物に、ジオキサン (1mL) 及びジオキサン中4N HCl (2mL) を加えた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により集めた。濾液を減圧下で濃縮して、生成物のさらなる収穫物を与えた。固体を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。粗固体を、分取HPLC (カラム: Gemini-NX C18 5um、110A、50×30mm; 移動相: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム) 及び CH_3CN (5% $CH_3CN \sim 50\%$ に 10分で) ; 検出器、UV 254nm) でさらに精製して、N-(3-(2-シアノ-6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (10.1mg、27%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法K、ESI) : $[M+H]^+ = 416$ 、保持時間 = 1.79分。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。

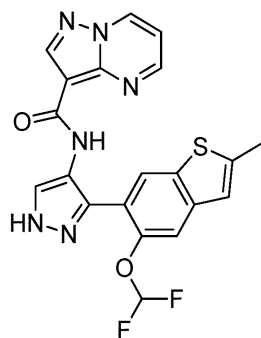
30

40

【0393】

実施例25

【化 103】



10

N-(3-(5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチルベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

DMA (150 mL) 中の 5-ブロモ-2-ヨードフェノール (8.80 g、29.4 mmol)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (11.2 g、73.6 mmol) と Cs_2CO_3 (21.1 g、64.8 mmol) の混合物を、100℃で1時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、酢酸エチル (300 mL) と水 (300 mL) に分配した。有機相をブライン (2×) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテルで溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4-
20

【0394】

LiHMDS (27 mL、THF 中 1.0 mol/L、27.0 mmol) を、窒素下、テトラヒドロフラン (60 mL) 中の 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 (5.45 g、22.4 mmol) の冷却した (-70℃) 溶液に、攪拌しながら滴下した。得られた溶液を -70℃で1時間攪拌し、次に ZnCl_2 (27 mL、THF 中 0.70 mol/L、18.9 mmol) を攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温まで放温し、1時間攪拌した。4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ヨードベンゼン (8.20 g、23.5 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.59 g、2.24 mmol) を加え、得られた溶液を、窒素下、70℃で18時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、水 (50 mL) の添加によりクエンチし、次に溶液の pH が 5 に達するまで、3N HCl 水溶液を注意深く加えた。得られた溶液を酢酸エチル (2×150 mL) で抽出し、有機層合わせた。有機相を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (5/95) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、5-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-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 (4.71 g、43%) を淡黄色の固体として与えた。

30

【0395】

ジオキサン (50 mL) 中の 5-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-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 (4.70 g、10.1 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (3.86 g、15.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.830 g、1.02 mmol) 及び酢酸カリウム (2.48 g、25.3 mmol) の脱気した混合物を、窒素下、90℃で3時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。酢酸エチル (50 mL) を残留物に加え、沈殿した固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、THF (30 mL) 及び H_2O_2 (3.0 mL、30% H_2O_2) を 0℃で滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル及
40
50

び酢酸エチル（95／5）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、3-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェノール（3.86 g、95%）をオフホワイト色の固体として与えた。

【0396】

メタノール（30 mL）中の3-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェノール（2.00 g、4.98 mmol）及び炭酸カリウム（1.38 g、9.99 mmol）の溶液を、0℃で10分間攪拌した。NBS（890 mg、5.00 mmol）を0℃で数回に分けて加え、得られた溶液を1時間攪拌した。3N HClの添加により溶液のpHを5に調整し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機層を水（3×50 mL）及びブライン（3×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、2-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェノール（1.68 g、70%）をオフホワイト色の固体として与えた。

【0397】

ジクロロメタン（20 mL）中の2-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェノール（1.68 g、3.50 mmol）及びピリジン（0.330 g、4.17 mmol）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（ Trf_2O ）（1.18 g、4.18 mmol）を0℃で滴下した。得られた溶液を0℃で1時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl 溶液（5 mL）の添加によりクエンチし、ジクロロメタン（50 mL）を加えた。有機層を水（3×30 mL）及びブライン（2×30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／10）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、2-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェニルトリフルオロメタンスルホナート（1.85 g、86%）を白色の固体として与えた。

【0398】

テトラヒドロフラン（8.0 mL）中の2-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェニルトリフルオロメタンスルホナート（400 mg、0.653 mmol）、プロモ（プロパー-1-イン-1-イル）マグネシウム（1.3 mL、0.5 mol/L）、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ （48 mg、0.066 mmol）、CuI（50.0 mg、0.263 mmol）の脱気した混合物を、50℃で2時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、酢酸エチルと水に分配した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、石油エーテル及び酢酸エチル（10／1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、5-[[5-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-4-（プロパー-1-イン-1-イル）フェニル]-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（0.157 g、48%）を固体として与えた。TLC： $R_f = 0.4$ （PE／EA = 4／1）。

【0399】

トリス（プロパン-2-イル）シランチオール（77.0 mg、0.404 mmol）を、トルエン（5 mL）中の水素化ナトリウム（27 mg、鉍油中60%分散液、0.667 mmol）の懸濁液に、窒素下、室温で滴下した。混合物を1時間攪拌し、その後、5-[[5-ブロモ-2-（ジフルオロメトキシ）-4-（プロパー-1-イン-1-イル）フェニル]-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（

10

20

30

40

50

160 mg、0.318 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.0 mg、0.0155 mmol) 及び XantPhos (18.0 mg、0.0311 mmol) を加えた。得られた溶液を90℃で30分間加熱し、室温まで放冷した。THF中TBAF (0.47 mL、1 M、0.47 mmol) の溶液を加え、混合物をさらに5分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル及び石油エーテル (1/3) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-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 (0.135 g、93%) を白色の固体として与えた。TLC: $R_f = 0.35$ (PE/EA = 5/1)。

10

【0400】

エタノール/水 (10/1、5 mL) 中の5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-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 (135 mg、0.296 mmol)、鉄粉 (165 mg、2.96 mmol) 及び NH_4Cl (48.0 mg、0.897 mmol) の混合物を、還流下で1時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-アミン (108 mg、86%) を固体として与えた。TLC: $R_f = 0.1$ (PE/EA = 2/1)。

20

【0401】

DMA (3.0 mL) 中の5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-アミン (108 mg、0.254 mmol)、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボン酸 (62.0 mg、0.380 mmol)、DIPA (98.0 mg、0.758 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (3.00 mg、0.0246 mmol) 及び PyAOP (198 mg、0.380 mmol) の混合物を、45℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで放冷し、酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-[5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (87.1 mg、60%) を固体として与えた。TLC: $R_f = 0.2$ (PE/EA = 1/1)。

30

【0402】

N-[5-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (87.0 mg、0.152 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) にいくつかのバッチで加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (3/2) で溶離するシリカゲルカラムで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-[3-[5-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド (18.9 mg、28%) を固体として与えた。LC/MS (方法L、ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.2$ 、保持時間 = 2.90分。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.97 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.32 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 - 8.53 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 73.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H)。

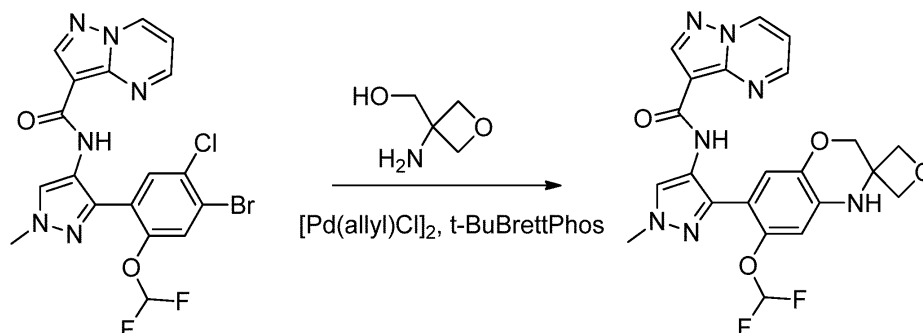
40

50

【0403】

実施例147 (一般手順X)

【化104】



10

N-(3-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジヒドロスピロ[ベンゾ[1,4]オキサジン-3,3'-オキセタン]-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン (2.0 mL) 及びジオキサン (0.50 mL) 中の N-[3-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (60.0 mg、0.121 mmol、中間体 19)、(3-アミノオキセタン-3-イル)メタノール (25.0 mg、0.242 mmol)、[Pd(アリル)Cl]₂ (4.50 mg、0.0123 mmol)、t-BuBrettPhos (12.0 mg、0.0246 mmol) 及び Cs₂CO₃ (79 mg、0.242 mmol) の脱気した混合物を、60℃で3日間加熱した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (30/1~20/1) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件 [カラム、XBridge Shield RP₁₈ OBD Column、5 μm、19×150 mm; 移動相、水 (0.05% NH₃H₂O) 及び CH₃CN (15.0% CH₃CN~35.0% に 7 分で); 検出器、UV 254/220 nm] で、分取 HPLC でさらに精製して、N-[3-[7-(ジフルオロメトキシ)-2,4-ジヒドロスピロ[1,4-ベンゾキサジン-3,3'-オキセタン]-6-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド 8.3 mg (14%) をオフホワイト色の固体として与えた。LC/MS (方法 N、ESI): [M+H]⁺ = 484.2、保持時間 = 1.42 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.74 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

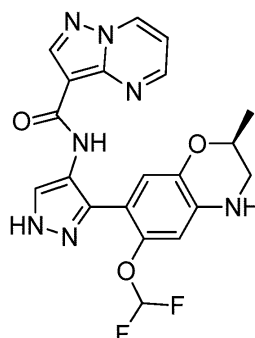
20

30

【0404】

実施例148 (一般手順Y)

【化105】



40

50

(S)-N-(3-(6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン(2.0mL)中のN-[5-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(65.0mg、0.106mmol、中間体18)、(2S)-1-アミノプロパン-2-オール(16.0mg、0.213mmol)、[Pd(アリル)Cl]₂(4.00mg、0.0109mmol)、t-BuBrettPhos(11.0mg、0.0225mmol)及びCs₂CO₃(70.0mg、0.215mmol)の脱気した混合物を加え、60℃で2日間加熱した。[Pd(アリル)Cl]₂(4.00mg、0.0109mmol)及びt-BuBrettPhos(11.0mg、0.0225mmol)を加え、加熱を60℃で3日間続けた。反応混合物を冷却し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(20/1)で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N-[5-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(34.0mg、56%)を淡黄色の油状物として与えた。LC/MS(方法S、ESI): [M+H]⁺=572.3、保持時間=1.39分。

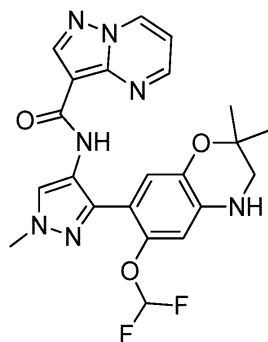
【0405】

メタノール(4.0mL)中のN-[5-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(34.0mg、0.059mmol)と6M塩化水素水溶液(2.0mL)の混合物を、室温で2時間攪拌し、次に蒸発させた。ジクロロメタン(5.0mL)及びDIPEA(0.10mL)を加え、得られた混合物を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン/メタノール(20/1)で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-[3-[(2S)-6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(6.1mg、23%)を淡黄色の固体として与えた。LC/MS(方法N、ESI): [M+H]⁺=442.2、保持時間=1.47分。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.76 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 74.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.32 (br, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

【0406】

実施例149

【化106】



10

N-(3-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-7-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン(10mL)中のN-[3-[4-ブromo-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.100mmol、中間体19)、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(11.0mg、0.123mmol)、[Pd(アリル)Cl]₂(4.00mg、0.0109mmol)、t-BuBrettPhos(10.0mg、0.0206mmol)及びCs₂CO₃(65.0mg、0.199mmol)の脱気した溶液を、60℃で7日間加熱した。混合物を室温まで放冷し、固体を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を、以下の条件[カラム、XBridge Prep C₁₈ OBD Column、19×150mm 5μm;移動相、水(0.05% NH₃・H₂O)及びCH₃CN(30.0% CH₃CN~45.0%に8分);検出器、UV 254及び220nm]で、分取HPLCで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,2-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(1.2mg、3%)を白色の固体として与えた。LC/MS(方法Q、ESI):[M+H]⁺=470.3、保持時間=2.22分。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 9.10(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.66(dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.22(dd, J=7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.52(t, J=74.8 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.15(s, 2H), 1.35(s, 6H)。

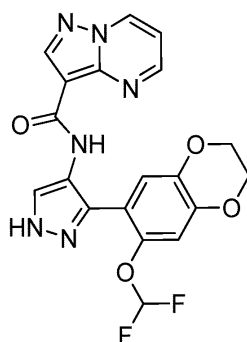
20

30

【0407】

実施例150

【化107】



40

N-(3-(7-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

トルエン(4.0mL)中のN-[5-[5-ブromo-4-クロロ-2-(ジフルオロメ

50

トキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (1 0 0 mg、0 . 1 6 3 mmol、中間体 1 2)、エチレングリコール (2 1 . 0 mg、0 . 3 3 8 mmol)、[P d C l (アリル)] ₂ (6 . 0 0 mg、0 . 0 1 6 mmol)、t - B u B r e t t P h o s (1 6 . 0 mg、0 . 0 3 3 mmol) 及び C s ₂ C O ₃ (1 0 7 mg、0 . 3 2 8 mmol) の脱気した溶液を、6 0 °Cで2日間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、D C M : M e O H (9 4 : 6) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N - [5 - [7 - (ジフルオロメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (3 7 . 2 mg、4 1 %) を黄色の固体として与えた。

10

【0408】

メタノール (1 0 mL) 中の N - [5 - [7 - (ジフルオロメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (5 0 mg、0 . 0 9 0 mmol) の溶液に、6 N H C l 水溶液 (2 . 0 mL) を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。D I P E Aを残留物に加え、次に混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、以下の条件 [カラム、XBridge Prep C₁₈ OBD Column、1 9 * 1 5 0 mm 5 μm; 移動相、水 (1 0 mmol/L N H ₄ H C O ₃) 及び C H ₃ C N (5 . 0 % C H ₃ C N ~ 5 5 . 0 % に 7 分で); 検出器、u v 2 5 4、2 2 0 nm] で、分取 H P L C で精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N - [3 - [7 - (ジフルオロメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (1 0 . 4 mg、2 7 %) を白色の固体として与えた。L C / M S (方法 M、E S I) : [M + H] ⁺ = 4 2 9 . 2、保持時間 = 1 . 4 8 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.67 - 8.64 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 4H)。

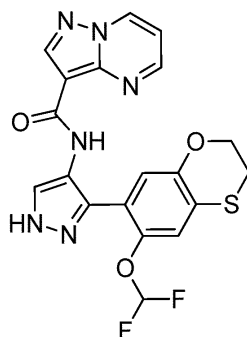
20

【0409】

30

実施例 1 5 1 (一般手順 Z)

【化 1 0 8】



40

N - (3 - (6 - (ジフルオロメトキシ) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサチイン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド

トルエン (4 . 0 mL) 中の N - [5 - [4 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) - エトキシ] メチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - カルボキサミド (1 0 0 mg、0 . 1 6 3 mmol、中間体 1 8)、P d ₂ (d b a) ₃ . C H C l ₃ (1 6 . 9 mg、0 . 0 1 6 3 mmol)、X a n t P h o s (1 9 mg、0 . 0 3 2 8 mmol)、炭酸カリウム (

50

67.0 mg、0.485 mmol) 及び 2-スルファニルエタン-1-オール (38.2 mg、0.489 mmol) の脱気した溶液を、80℃で12時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチルで溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (85 mg、85%) を黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法R、ESI): [M+H]⁺ = 611.2、保持時間 = 1.96分。

【0410】

トルエン (3.0 mL) 中の N-[5-[5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-[(2-ヒドロキシエチル)スルファニル]フェニル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (85.0 mg、0.139 mmol)、[Pd(アリル)Cl]₂ (5.10 mg、0.0139 mmol)、t-BuBrettphos (13.5 mg、0.0278 mmol) 及び Cs₂CO₃ (90.6 mg、0.278 mmol) の脱気した溶液を、80℃で12時間加熱した。溶液を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (40/60) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (37.7 mg、46%) を黄色の油状物として与えた。LC/MS (方法R、ESI): [M+H]⁺ = 575.2、保持時間 = 2.05分。

【0411】

ジオキサン (4.0 mL) 中の N-[5-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (37.7 mg、0.0655 mmol) の溶液に、ジオキサン中の HCl の溶液 (10 mL、4 M) を 0℃で攪拌しながら滴下した。得られた溶液を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (20/80) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を集め、減圧下で濃縮して、N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾオキサチン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (7.8 mg、27%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法N、ESI): [M+H]⁺ = 445.1、保持時間 = 1.49分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.96 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.35 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 - 8.66 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (t, J = 74.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.42 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H)。

【0412】

実施例 152 (一般手順 A A)

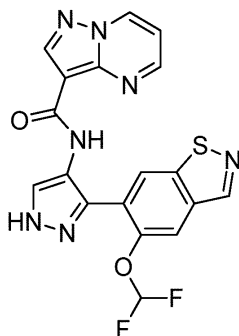
10

20

30

40

【化 109】



10

N- (3- (5- (ジフルオロメトキシ) ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル) -1 H-ピラゾール-4-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-カルボキサミド ジオキサン (10 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の 5- [4-ブromo-5-クロロ-2- (ジフルオロメトキシ) フェニル] -4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール (1.00 g, 2.01 mmol、中間体 18 の工程 3) 、カリウム トリフルオロ (ビニル) ボラート (536 mg, 4.00 mmol) 、Pd (dp p f) Cl₂ · CH₂Cl₂ (326 mg, 0.399 mmol) 及び Cs₂CO₃ (1.30 g, 3.99 mmol) の脱気した溶液を、マイクロ波放射下、100℃で1時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/9) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5- [5-クロロ-2- (ジフルオロメトキシ) -4-エテニルフェニル] -4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール (880 mg, 98%) を褐色の固体として与えた。

20

【0413】

テトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (5.0 mL) 中の 5- [5-クロロ-2- (ジフルオロメトキシ) -4-エテニルフェニル] -4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール (880 mg, 1.97 mmol) の溶液に、OsO₄ (998 mg, 3.93 mmol) 及び NMO (456 mg, 3.89 mmol) を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL) の添加によりクエンチした。混合物をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (9/1) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、1- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール-5-イル) フェニル] エタン-1, 2-ジオール (380 mg, 40%) を褐色の固体として与えた。

30

【0414】

過ヨウ素酸ナトリウム (465 mg, 2.17 mmol) を、CH₃CN (10 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の 1- [2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール-5-イル) フェニル] エタン-1, 2-ジオール (870 mg, 1.81 mmol) の溶液に加え、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール (9/1) で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール-5-イル) ベンズアルデヒド (750 mg, 92%) を白色の固体として与えた。

40

【0415】

DMF (3.0 mL) 中の 2-クロロ-5- (ジフルオロメトキシ) -4- (4-ニトロ-1- [[2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] -1 H-ピラゾール-5-イル) ベンズアルデヒド (750 mg, 92%) を白色の固体として与えた。

50

）ベンズアルデヒド（300mg、0.670mmol）、 K_2CO_3 （185mg、1.34mmol）及び2-メチルプロパン-2-チオール（241mg、2.67mmol）の混合物を、60℃で16時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-（tert-ブチルスルファニル）-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（320mg、95%）を黄色の固体として与えた。

【0416】

イソプロパノール（4.0mL）及び水（2.0mL）中の2-（tert-ブチルスルファニル）-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（320mg、0.638mmol）とヒドロキシルアミン塩酸塩（88.0mg、1.27mmol）の混合物を、90℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、（E）-N-[[2-（tert-ブチルスルファニル）-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェニル]メチリデン]ヒドロキシルアミン（200mg、61%）を黄色の固体として与えた。LC/MS（方法S、ESI）：[M+H]⁺=517.3、保持時間=1.52分。

【0417】

プロパノール（5.0mL）中の（E）-N-[[2-（tert-ブチルスルファニル）-5-（ジフルオロメトキシ）-4-（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-5-イル）フェニル]メチリデン]ヒドロキシルアミン（180mg、0.348mmol）と4-メチルベンゼン-1-スルホン酸（120mg、0.697mmol）の混合物を、窒素下、100℃で16時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン／メタノール（9／1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-（ジフルオロメトキシ）-6-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）-1,2-ベンゾチアゾール（80mg、37%）を無色の固体として与えた。LC/MS（方法S、ESI）：[M+H]⁺=313.1、保持時間=1.17分；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 14.24 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.22 (t, J = 72.9 Hz, 1H)。

【0418】

プロパノール（8.0mL）及び水（0.80mL）中の5-（ジフルオロメトキシ）-6-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）-1,2-ベンゾチアゾール（75.0mg、0.240mmol）、鉄粉（108mg、1.93mmol）及びNH₄Cl（102mg、1.907mmol）の混合物を、90℃で2時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物をH₂O（10mL）で希釈し、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、3-[[5-（ジフルオロメトキシ）-1,2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-アミン（70mg、粗）を褐色の固体として与えた。LC/MS（方法S、ESI）：[M+H]⁺=283.1、保持時間=0.79分。

【0419】

DMF（2.0mL）中のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸（18mg、0.110mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（1.00mg、0.0078mmol）、DIPEA（27.0mg、0.209mmol）、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル トリス（ピロリジン-1-イル）ホスフィニト(phosphinite)；ヘキサフルオロ-1- α -[6]-ホスファン（73.0mg、0.140mmol）及び3-〔

10

20

30

40

50

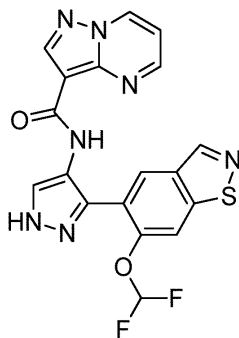
5-（ジフルオロメトキシ）-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-アミン（20.0mg、0.0709mmol）の混合物を、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を以下の条件〔カラム、XBridge Shield RP₁₈ OBD Column、5μm、19×150mm；移動相、水（0.05% NH₃H₂O）及びアセトニトリル（18%アセトニトリル～45%に7分）；検出器、UV 220nm〕を用いる分取HPLCで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、N-〔3-〔5-（ジフルオロメトキシ）-1, 2-ベンゾチアゾール-6-イル]-1H-ピラゾール-4-イル〕ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド（11.0mg、23%）を黄色の固体として与えた。LC/MS（方法N、ESI）：[M+H]⁺=428.2、保持時間=1.40分。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 13.13 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.32 (t, J = 73.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H)。

10

【0420】

実施例153（一般手順AB）

【化110】



20

N-（3-（6-（ジフルオロメトキシ）ベンゾ〔d〕イソチアゾール-5-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-3-カルボキサミド

ジオキサン（10mL）及び水（2.0mL）中の5-〔5-ブromo-4-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル〕-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（1.00g、2.01mmol）、Cs₂CO₃（1.30g、3.99mmol）、カリウムトリフルオロ（ビニル）ボラート（536mg、4.00mmol）及びPd（dppf）Cl₂·CH₂Cl₂（326mg、0.399mmol）の脱気した混合物を、マイクロ波放射下、100℃で1.5時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール（9/1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、5-〔4-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）-5-エテニルフェニル〕-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（800mg、89%）を黄色の固体として与えた。

30

【0421】

40

テトラヒドロフラン（10mL）及び水（5.0mL）中の5-〔4-クロロ-2-（ジフルオロメトキシ）-5-エテニルフェニル〕-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（1.60g、3.59mmol）、OsO₄（1.80g、7.08mmol）及びNMO（839mg、7.16mmol）の溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物をH₂O（20mL）で希釈し、飽和Na₂S₂O₃水溶液（20mL）の添加によりクエンチし、ジクロロメタン（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン/メタノール（9/1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、1-〔2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）フェニル〕エタン-1

50

、2-ジオール（1.10g、64%）を無色の油状物として与えた。

【0422】

CH₃CN（10mL）及び水（1.0mL）中の1-[2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）フェニル]エタン-1,2-ジオール（1.10g、2.29mmol）及びNaIO₄（567mg、2.65mmol）の混合物を、室温で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物をジクロロメタン/メタノール（9/1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（870mg、85%）を黄色の固体として与えた。

10

【0423】

DMF（10mL）中の2-クロロ-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（870mg、1.942mmol）、2-メチルプロパン-2-チオール（699mg、7.75mmol）及び炭酸カリウム（535mg、3.87mmol）の混合物を、60℃で16時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル（1/4）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、2-（tert-ブチルスルファニル）-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（240mg、25%）を無色の油状物として与えた。

20

【0424】

イソプロパノール（4.0mL）及び水（2.0mL）中の2-（tert-ブチルスルファニル）-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）ベンズアルデヒド（240mg、0.478mmol）とヒドロキシルアミン塩酸塩（66.0mg、0.950mmol）との混合物を、90℃で2時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル（1/4）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、（E）-N-[[2-（tert-ブチルスルファニル）-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）フェニル]メチリデン]ヒドロキシルアミン（180mg、73%）を黄色の油状物として与えた。

30

【0425】

プロパノール（4.0mL）中の（E）-N-[[2-（tert-ブチルスルファニル）-4-（ジフルオロメトキシ）-5-（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-5-イル）フェニル]メチリデン]ヒドロキシルアミン（180mg、0.348mmol）と4-メチルベンゼン-1-スルホン酸（120mg、0.697mmol）との混合物を、窒素下、100℃で16時間加熱した。得られた混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル（1/1）で溶離するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を合わせ、減圧下で濃縮して、6-（ジフルオロメトキシ）-5-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）-1,2-ベンゾチアゾール（100mg、46%）を白色の固体として与えた。LC/MS（方法S、ESI）：[M+H]⁺=313.1、保持時間=1.17分。

40

【0426】

プロパノール（5.0mL）及び水（0.50mL）中の6-（ジフルオロメトキシ）-5-（4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル）-1,2-ベンゾチアゾール（109mg、0.349mmol）、鉄粉（157mg、2.81mmol）とNH₄Cl（148mg、2.7

50

7 mmol) との混合物を、90℃で2時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、水(20 mL)とジクロロメタン(20 mL)に分配した。水相をジクロロメタン(2×)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-アミン(100 mg、粗)を褐色の固体として与えた。LC/MS (方法S、ESI): $[M+H]^+ = 283.1$ 、保持時間=0.81分。

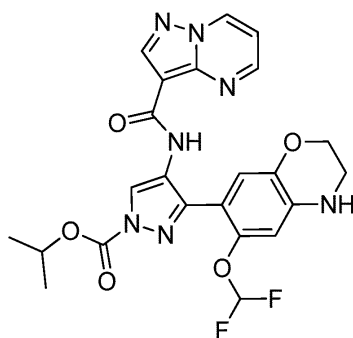
【0427】

N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)中のピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボン酸(86.0 mg、0.527 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(5.00 mg、0.0410 mmol)、DIPEA(135 mg、1.05 mmol)、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル トリス(ピロリジン-1-イル)ホスフィニト;ヘキサフルオロ-1 $\wedge$ [6]-ホスファン(365 mg、0.700 mmol)及び3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-アミン(100 mg、0.354 mmol)の混合物を、60℃で2時間加熱した。混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。粗生成物(20 mg)を、以下の条件[カラム、SunFire Prep C18 OBD Column、19×150 mm、5 μ m;移動相、水(0.1%ギ酸)及びアセトニトリル(15%アセトニトリル~53%に7分);検出器、UV 254/220 nm]で、分取HPLCで精製して、N-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-1,2-ベンゾチアゾール-5-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド;ギ酸(5.7 mg、3%)を白色の固体として与えた。LC/MS (方法P、ESI): $[M+H]^+ = 428.2$ 、保持時間=2.18分。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 13.07 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 - 8.30 (m, 2H), 7.35 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H)。

【0428】

実施例154 (一般手順AC)

【化111】



プロパン-2-イル 3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-4-[ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミド]-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート

ジクロロメタン(2.0 mL)中のN-[3-[6-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド(50.0 mg、0.117 mmol)の溶液に、DIPEA(45.0 mg、0.348 mmol)、続いてクロロギ酸イソプロピル(21.4 mg、0.175 mmol)を0℃で加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、粗生成物を以下の条件下[カラム、XBridge Prep C18 OBD Column、19×150 mm 5 μ m;移動相、水(10 mmol/L NH₄HCO₃)及びアセトニトリル(35.0%アセトニトリル~50.0%に10分);検出器、UV 254/220 nm]、分取HPLCで精製した。適切な画分を合わせ、蒸発させて、プロパン-2-イ

ル 3- [6- (ジフルオロメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル] -4- [ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-アミド] -1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (1.6 mg、3%) を白色の固体として与えた。LC/MS (方法O、ESI) : $[M+H]^+ = 514.2$ 、保持時間 = 1.29 分。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.94 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 74.3$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.18 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

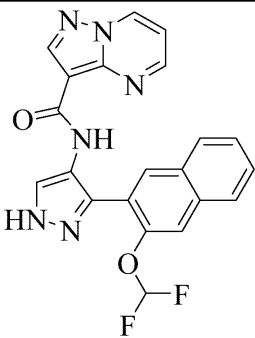
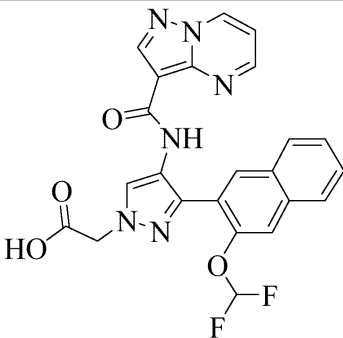
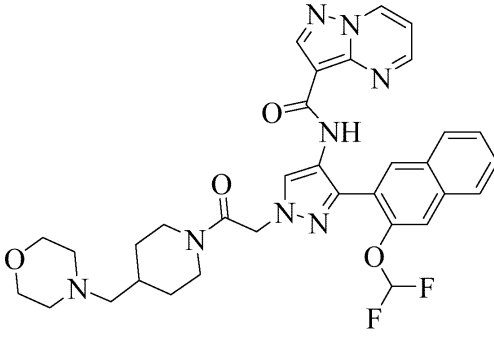
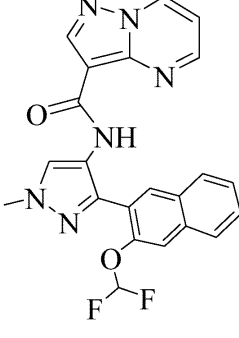
【0429】

10

以下の表2における実施例を調製した。以下の各化合物の絶対立体化学については記載しない場合もある：したがって、構造が1つ超記載される場合もあり、それぞれ単一の立体異性体を表す。

【表 2 1】

表 2

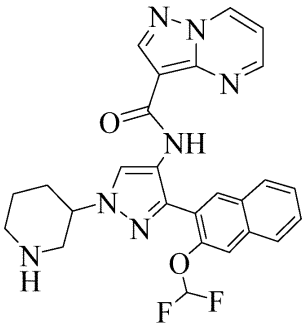
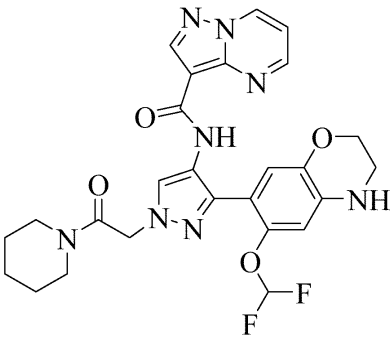
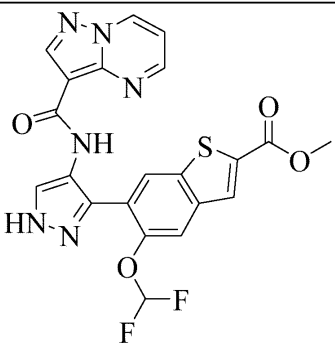
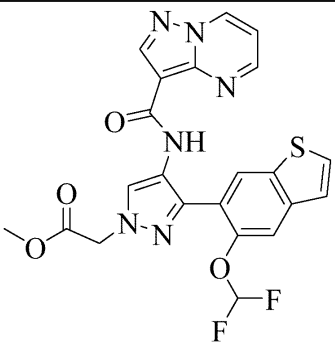
実施例 番号	中間体 参照	一般手順	生成物の構造	m/z
1	10	A		421
2	実施例 1	B		479
3	実施例 2	C		645
4	実施例 1	D		435

10

20

30

40

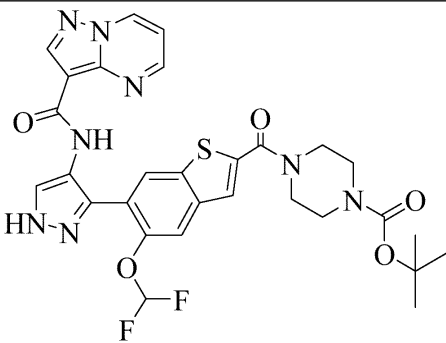
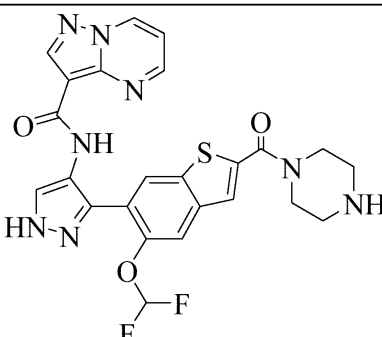
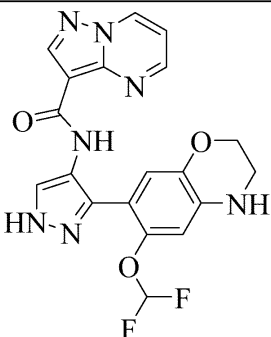
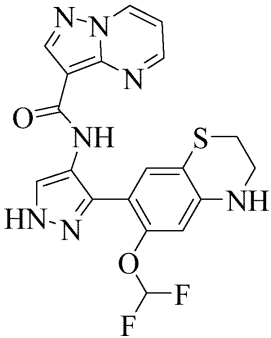
5	実施例 1	E		504
6	実施例 11	F		553
7	14, 17	G		485
8	1, 15	H		499

10

20

30

40

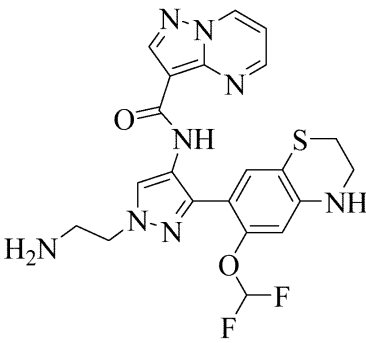
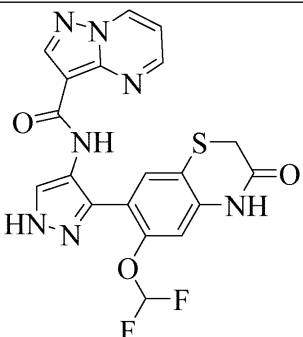
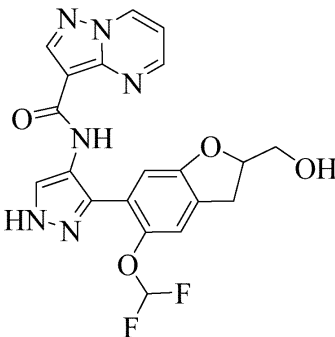
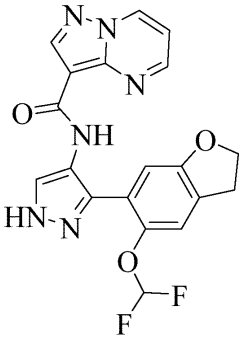
9	3	I		639
10	実施例 7	J		539
11	12	K		428
12	12	L		444.2

10

20

30

40

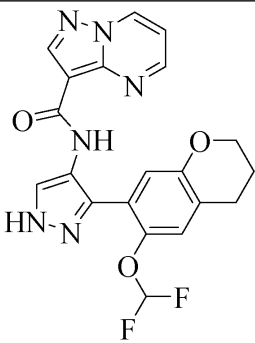
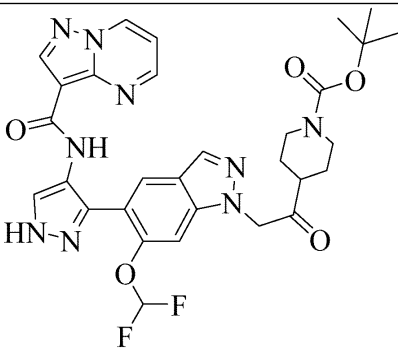
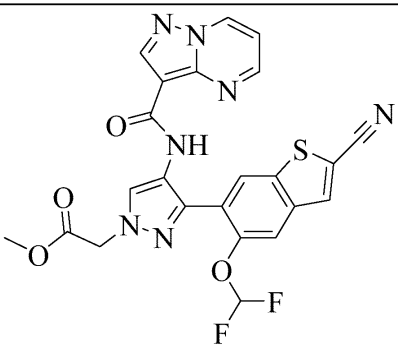
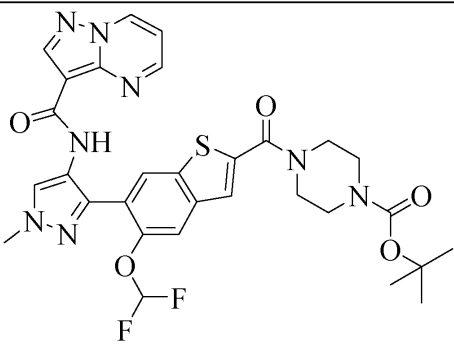
13	12	M		487
14	12	N		458
15	18	0		443
16	18	P		413

10

20

30

40

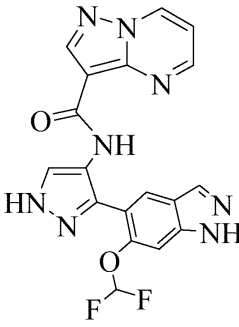
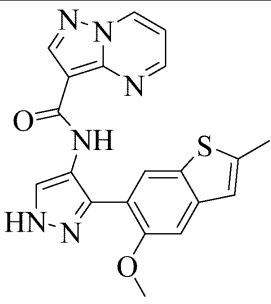
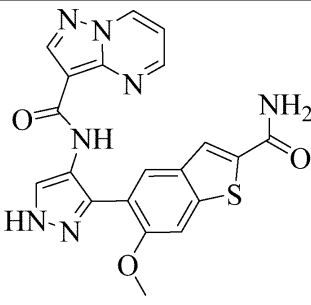
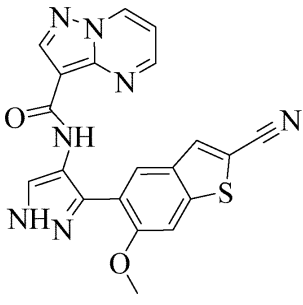
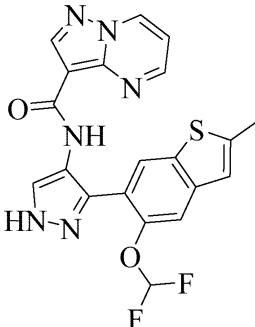
17	18	Q		427
18	实施例 21			636
19	实施例 92	R		524
20	3, 16	S		653

10

20

30

40

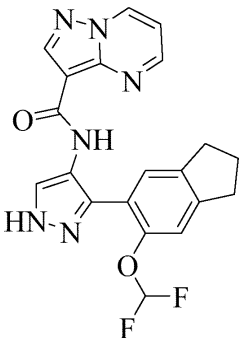
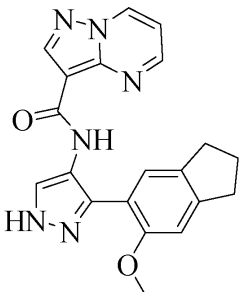
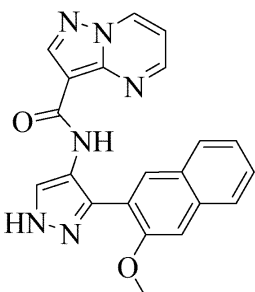
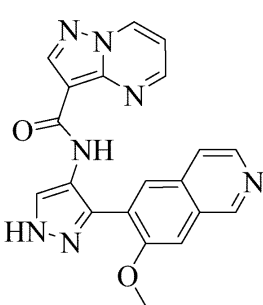
21	9	T		411
22	5	U		405
23		V		434
24	実施例 23	W		416
25				441.2

10

20

30

40

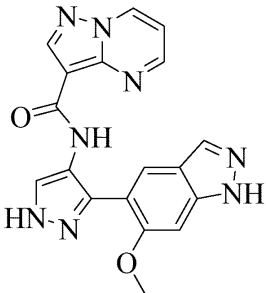
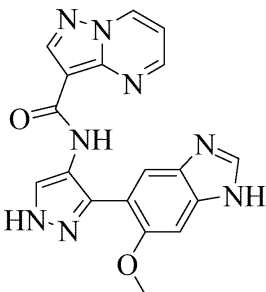
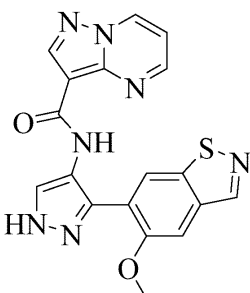
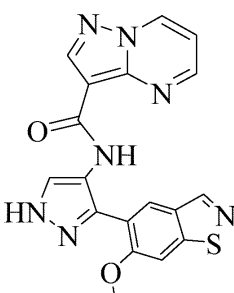
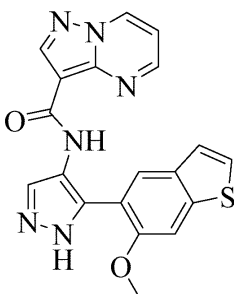
26	8	A	 <chem>O=C(Nc1cc[nH]1-c2ccc(cc2OC(F)F)C3=CC=CC=C3)c4cc5nnc5cc4</chem>	410.4
27		A	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc[nH]2)c3cc4nnc4cc3C5=CC=CC=C5</chem>	374.4
28		A	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc[nH]2)c3ccc(cc34C=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5</chem>	384.4
29		A	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc[nH]2)c3ccc(cc34C=CC=CC=C45C=CC=CC=C5N)C6=CC=CC=C6</chem>	385.4

10

20

30

40

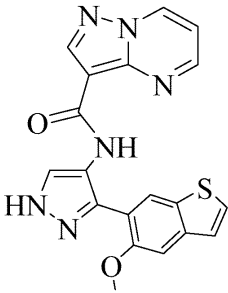
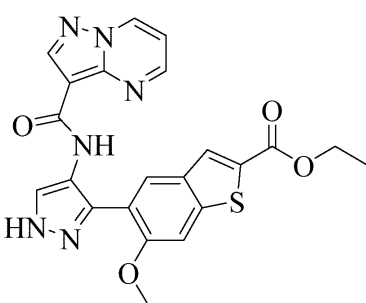
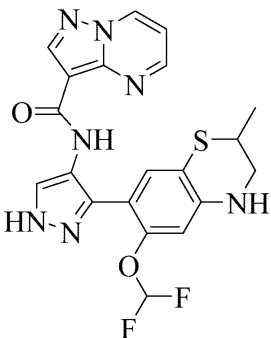
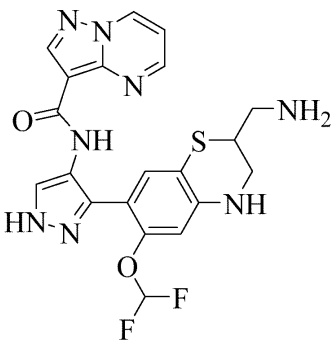
30	11	T		374.4
31		A		374.4
32	7	A		391.4
33		A		391.4
34		A		390.4

10

20

30

40

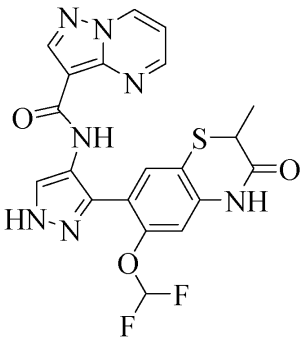
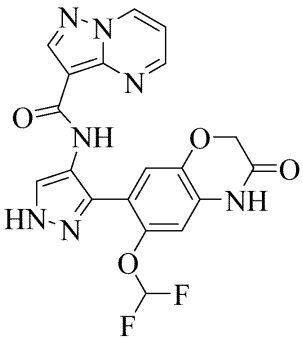
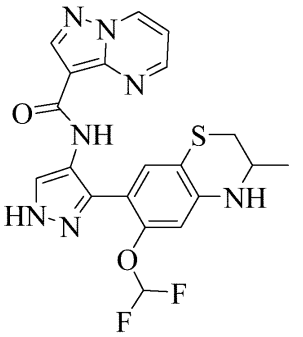
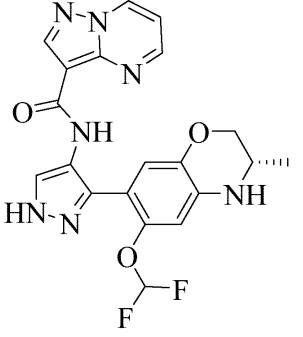
35		A		390.4
36	6	A		462.5
37	12	L		457.5
38	12	L		472.5

10

20

30

40

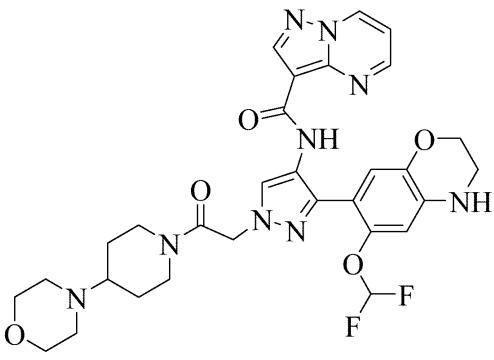
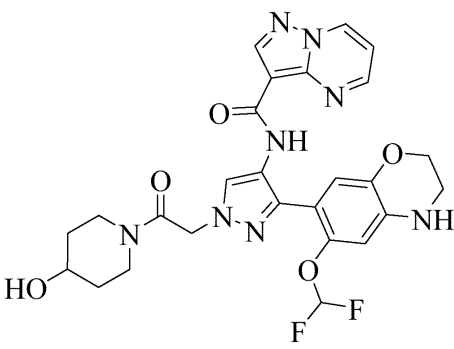
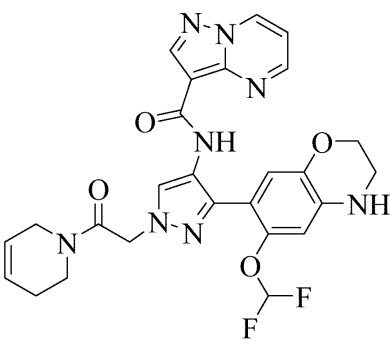
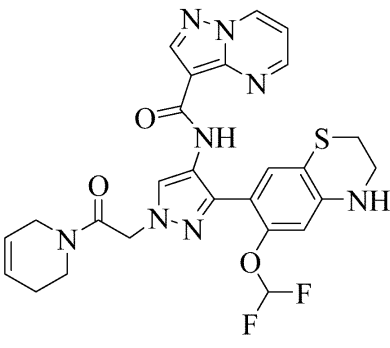
39	12	N		471.4
40	12	N		441.3
41	12	L		457.5
42	12	K		441.4

10

20

30

40

47	12	K、E	 <chem>O=C(Nc1cc2ncnc2c1Cc1ccc(NCOC1CCOCC1)c(OC(F)F)c1)C(=O)N2CCN(C2)C3CCOCC3</chem>	637.6
48	12	K、F	 <chem>O=C(Nc1cc2ncnc2c1Cc1ccc(NCOC1CCOCC1)c(OC(F)F)c1)C(=O)N2CCN(C2)C3CCOCC3O</chem>	568.5
49	12	K、F	 <chem>O=C(Nc1cc2ncnc2c1Cc1ccc(NCOC1CCOCC1)c(OC(F)F)c1)C(=O)N2CCN(C2)C3=CC=CC=C3</chem>	550.5
50	12	L、F	 <chem>O=C(Nc1cc2ncnc2c1Cc1ccc(NCSC1CCOCC1)c(OC(F)F)c1)C(=O)N2CCN(C2)C3=CC=CC=C3</chem>	566.6

10

20

30

40

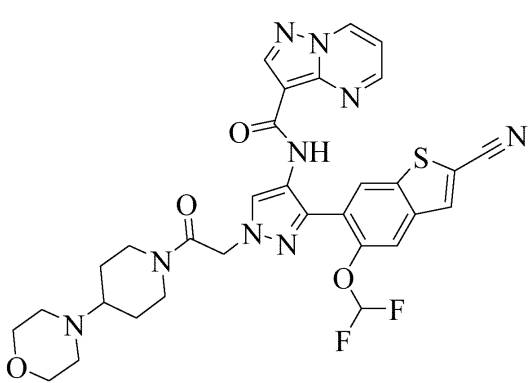
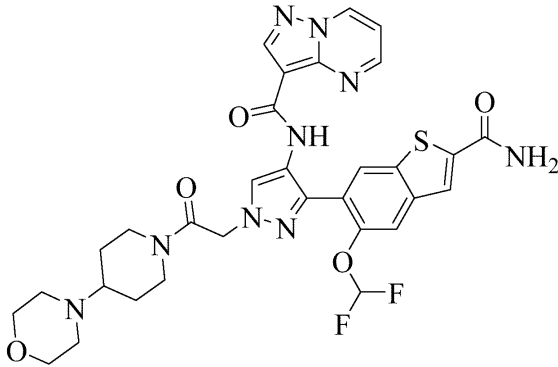
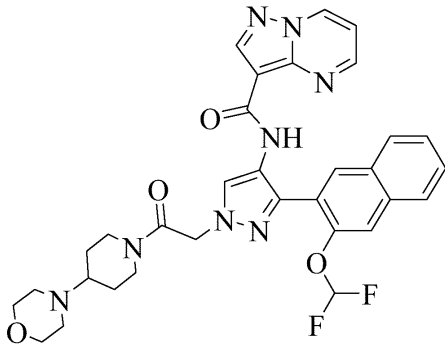
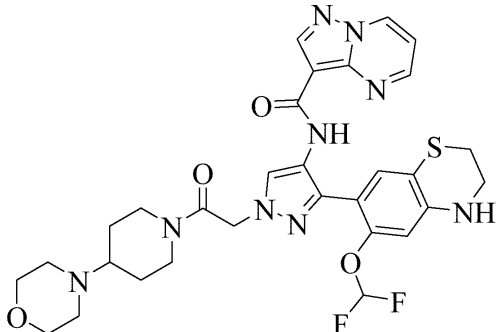
[illegible]

10

20

30

40

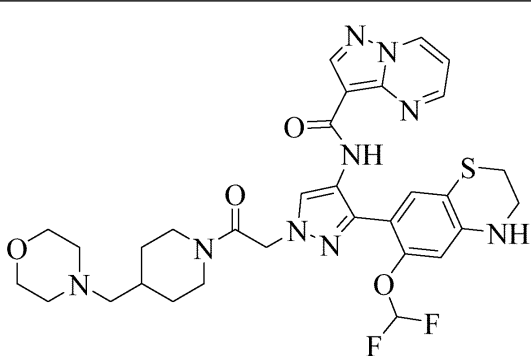
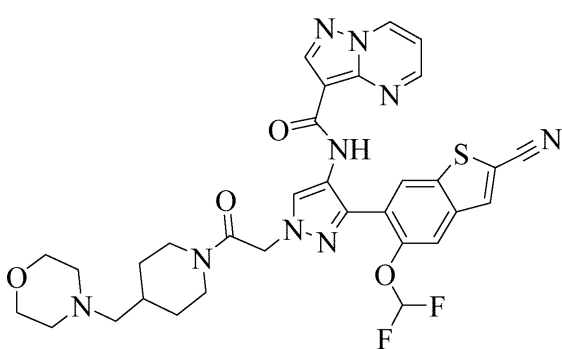
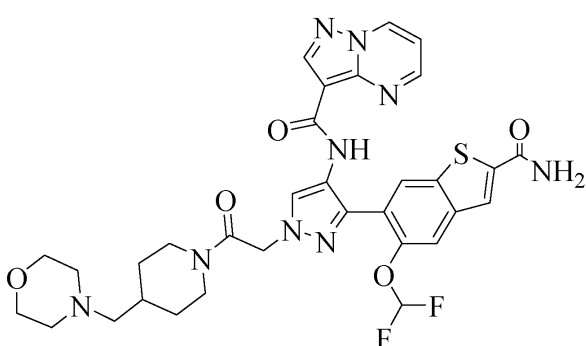
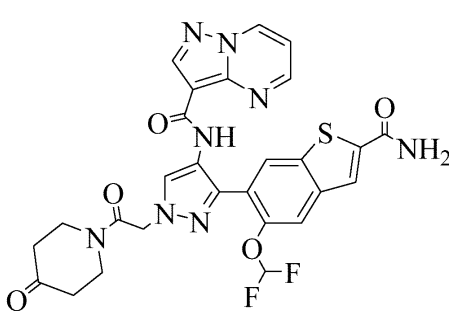
55	2	A、W、F		661.7
56	2	A、V、F		679.7
57	10	A、F		630.6
58	12	L、F		653.7

10

20

30

40

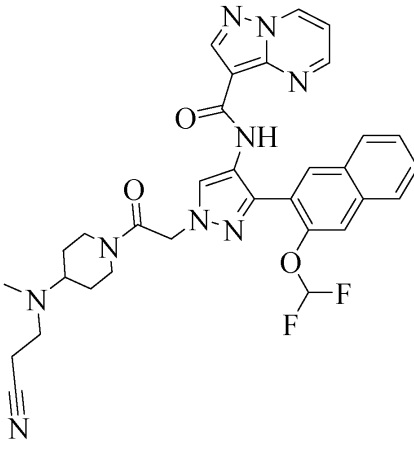
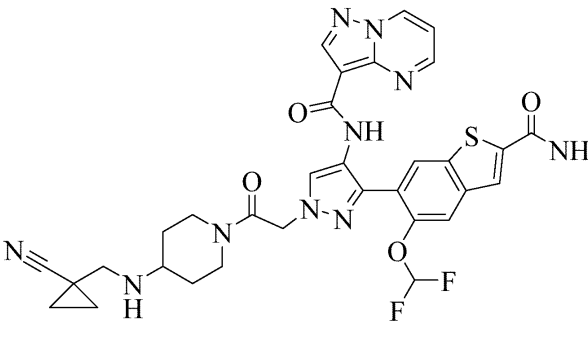
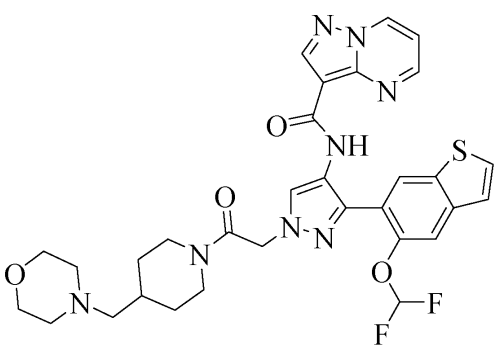
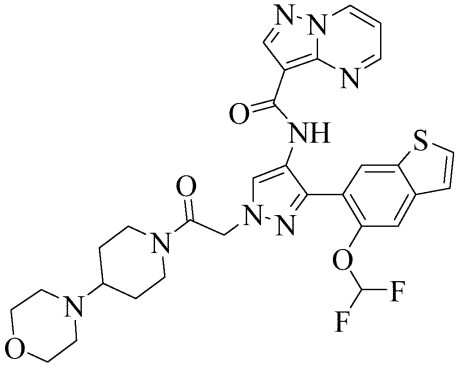
59	12	L、F		667.7
60	2	A、W、F		675.7
61	2	A、V、F		693.7
62	2	A、V、F		608.6

10

20

30

40

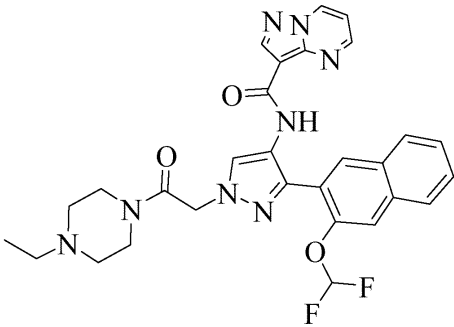
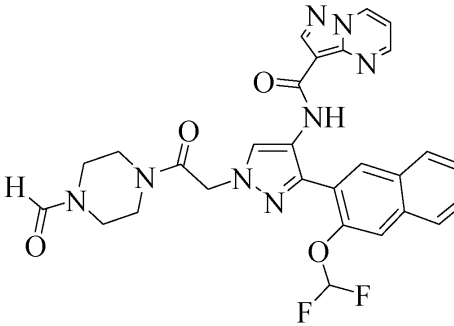
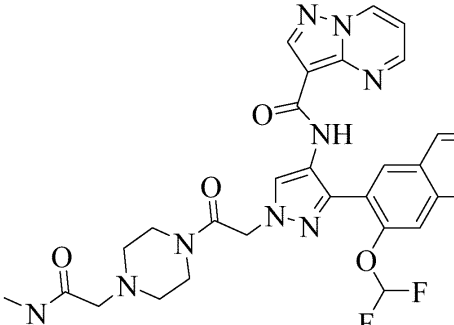
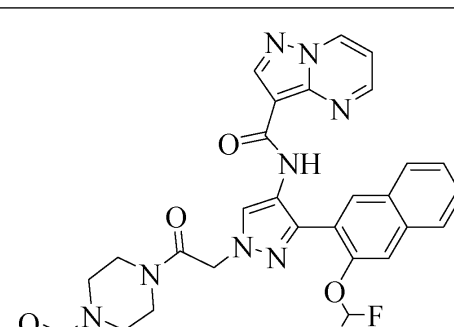
63	10	A、F		627.6
64	2	V、F		688.7
65	1	A、F		650.7
66	1	A、F		636.7

10

20

30

40

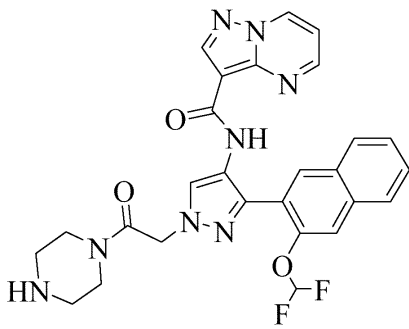
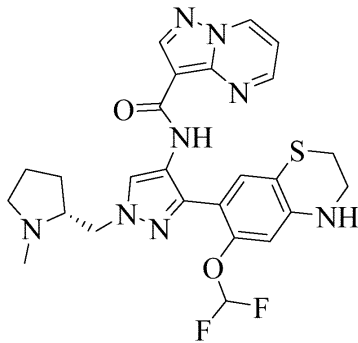
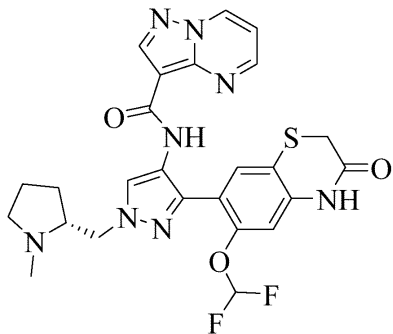
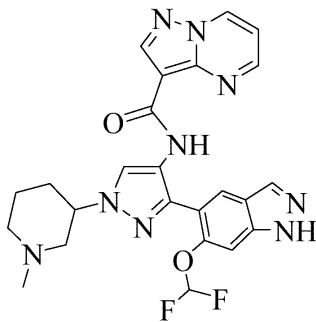
67	10	A、B、C		574.6
68	10	A、B、C		574.5
69	10	A、B、C		631.6
70	10	A、B、C		646.6

10

20

30

40

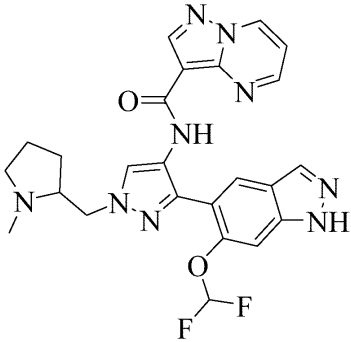
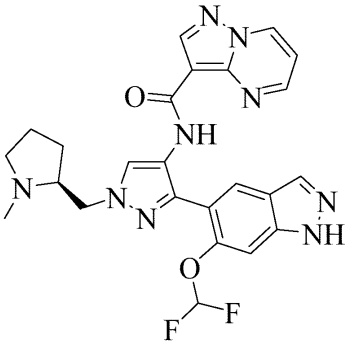
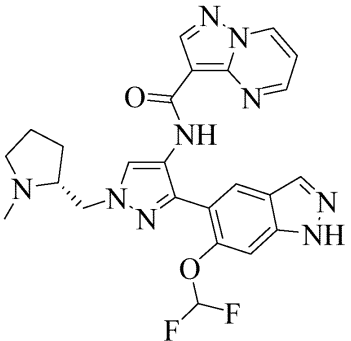
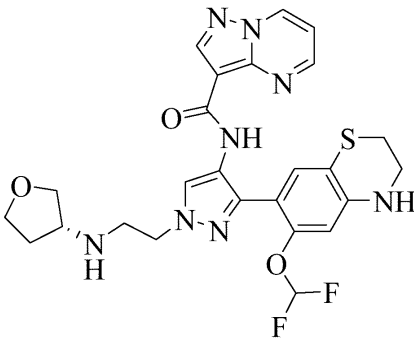
71	10	A、B、 C、J		546.5
72	12	L、E		540.6
73	12	N、E		554.6
74	9	T、E		507.5

10

20

30

40

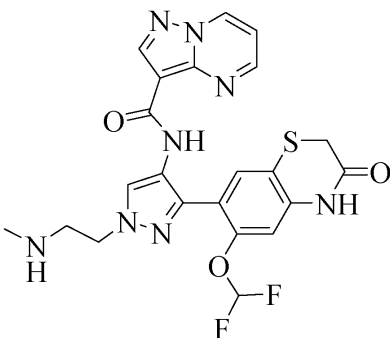
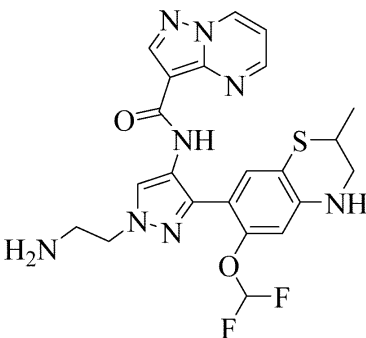
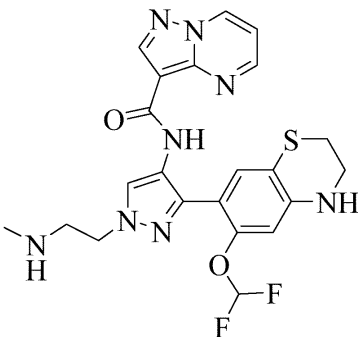
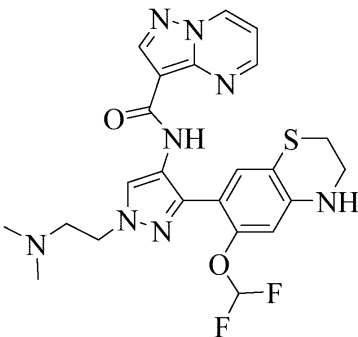
75	9	T、E		507.5
76	9	T、E		507.5
77	9	T、E		507.5
78	12	L、E		556.6

10

20

30

40

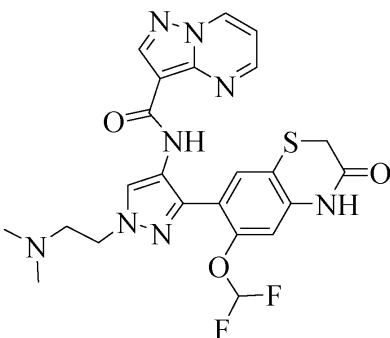
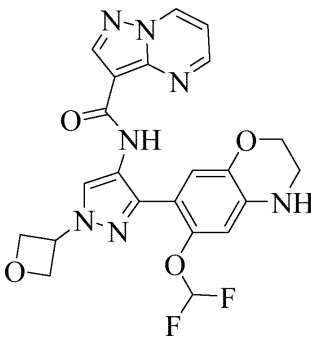
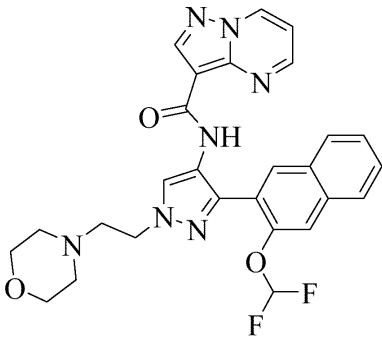
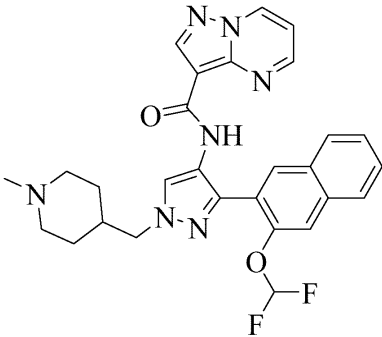
79	12	N、E		514.5
80	12	L、E		500.5
81	12	L、E		500.5
82	12	L、E		514.6

10

20

30

40

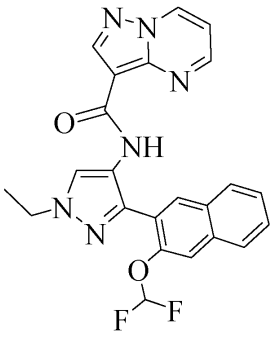
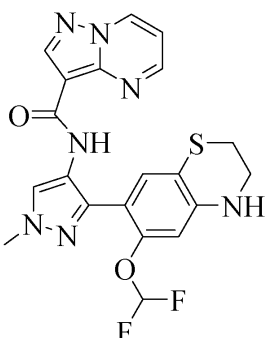
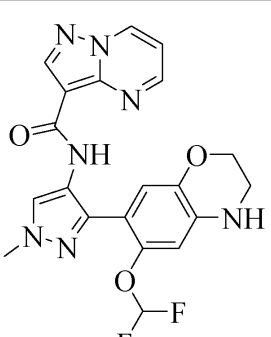
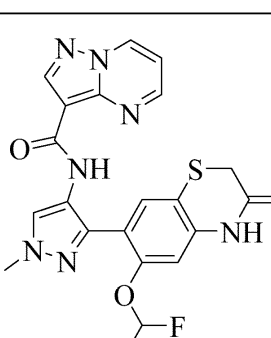
83	12	N、E	 <chem>CCN(C)CCn1nc2c(ncn2C(=O)Nc3cc4c(cc3OC(F)(F)F)NCC(=O)S4)cc5ccncc35</chem>	528.5
84	12	M	 <chem>C1CCOC1CCn1nc2c(ncn2C(=O)Nc3cc4c(cc3OC(F)(F)F)NCC(=O)S4)cc5ccncc35</chem>	483.4
85	10	E	 <chem>C1CCOC1CCn1nc2c(ncn2C(=O)Nc3cc4c(cc3OC(F)(F)F)NCC(=O)S4)cc5ccncc35</chem>	533.5
86	10	E	 <chem>C1CCOC1CCn1nc2c(ncn2C(=O)Nc3cc4c(cc3OC(F)(F)F)NCC(=O)S4)cc5ccncc35</chem>	531.6

10

20

30

40

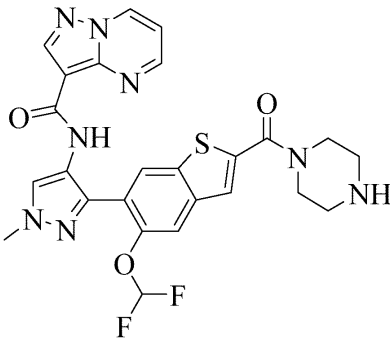
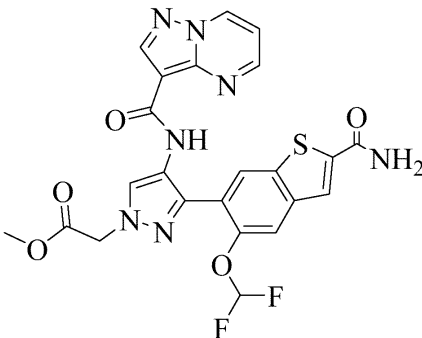
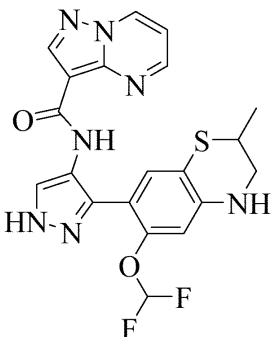
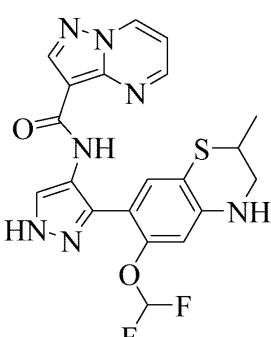
87	10	A、D		448.4
88	13	L、D		457.5
89	13	K、D		441.4
90	13	N		471.4

10

20

30

40

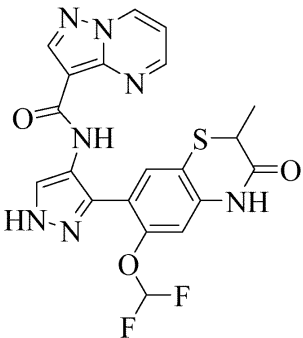
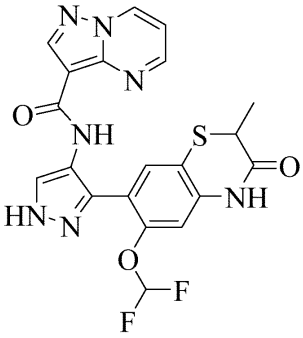
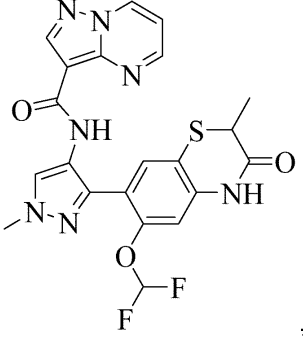
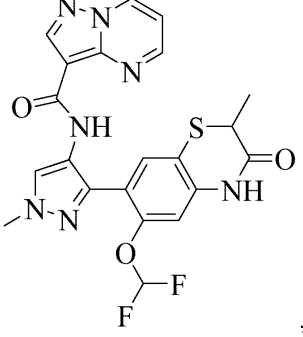
91	2	S、J		552.6
92	2	H		541.5
93	12	L	 異性体 1	458.2
94	12	L	 異性体 2	458.2

10

20

30

40

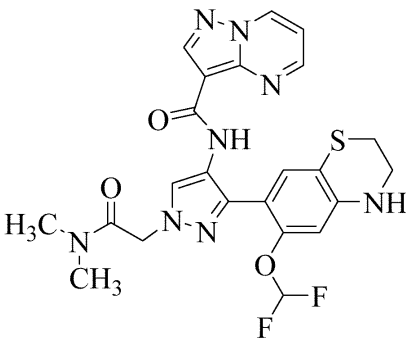
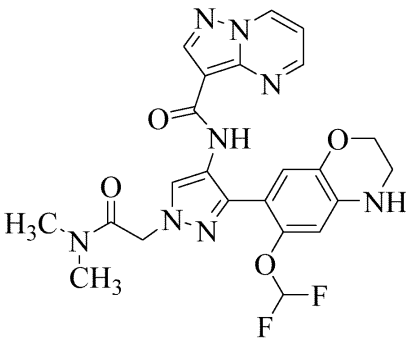
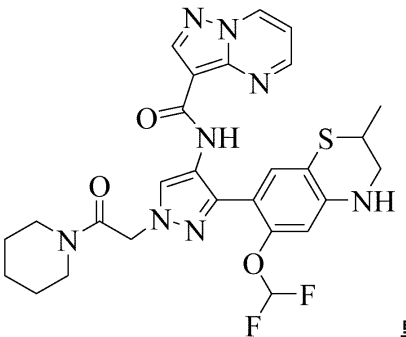
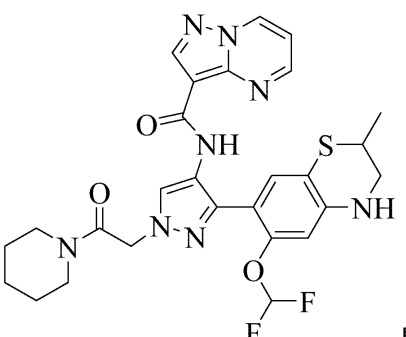
95	12	N	 異性体 1	472.2
96	12	N	 異性体 2	472.2
97	13	N	 異性体 1	486.2
98	13	N	 異性体 2	486.2

10

20

30

40

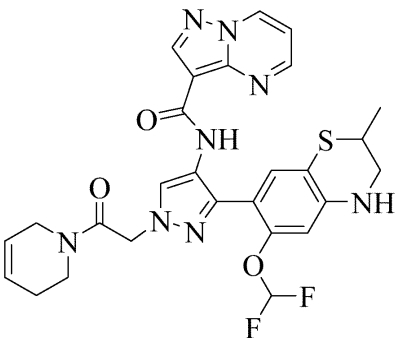
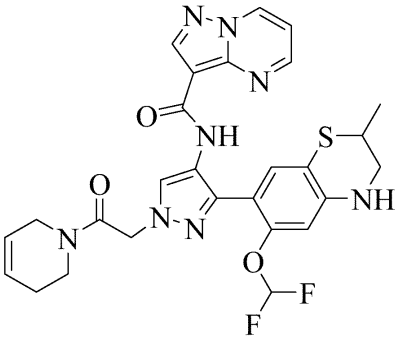
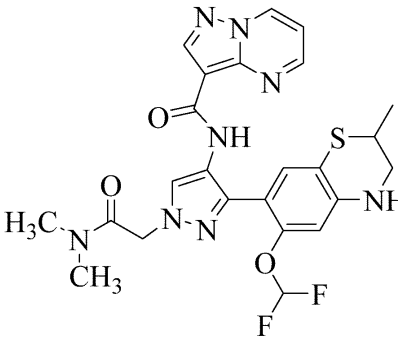
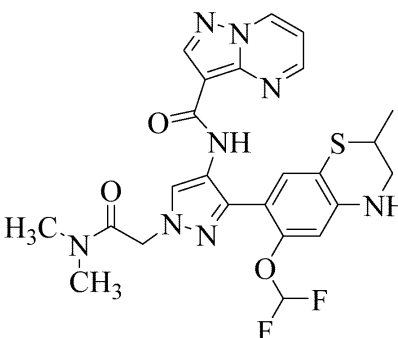
99	12	L, F		529.3
100	12	K, F		513.3
101	12	L, F	 異性体 1	583.4
102	12	L, F	 異性体 2	583.3
103	12	L, F		581.3

10

20

30

40

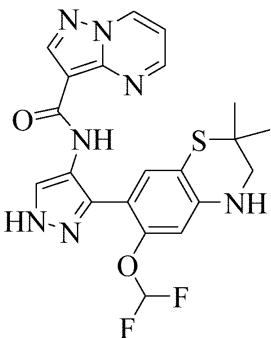
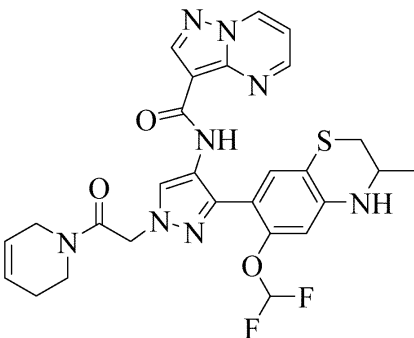
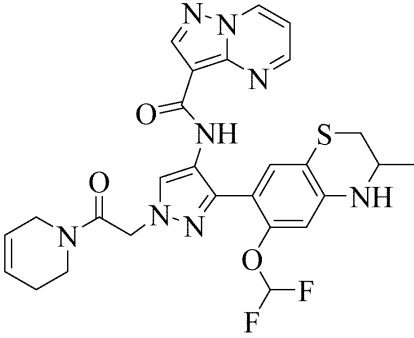
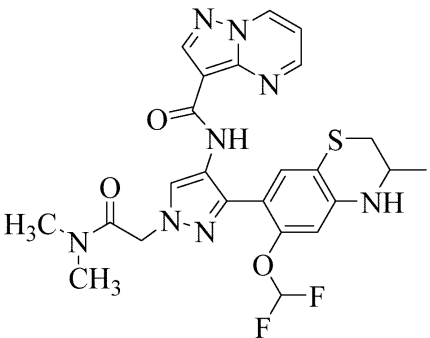
			 異性体 1	
104	12	L、F	 異性体 2	581.3
105	12	L、F	 異性体 1	543.3
106	12	L、F	 異性体 1	543.3

10

20

30

40

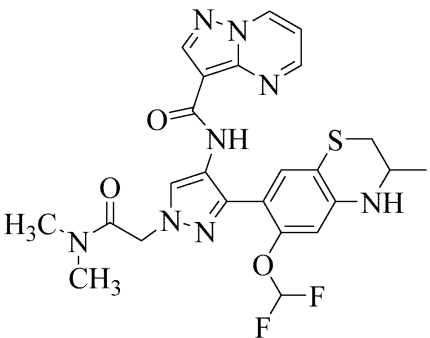
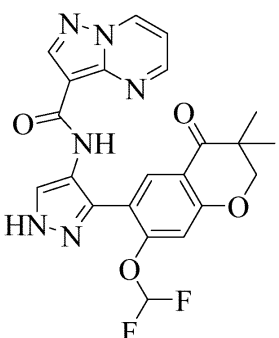
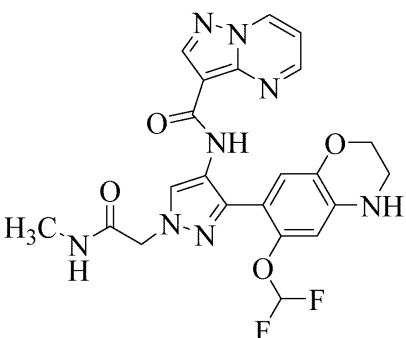
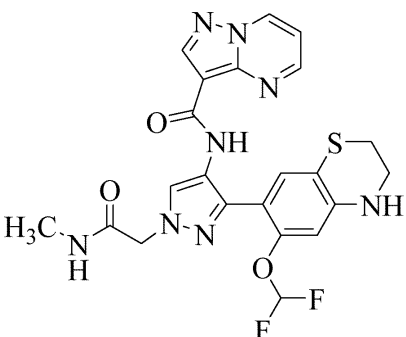
110	12	L		472.2
111	12	L、F	 異性体 1	581.3
112	12	L、F	 異性体 2	581.3
113	12	L、F	 異性体 1	543.3

10

20

30

40

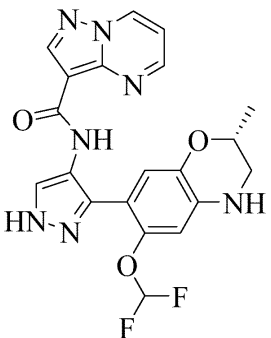
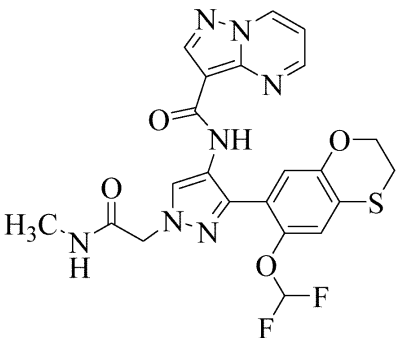
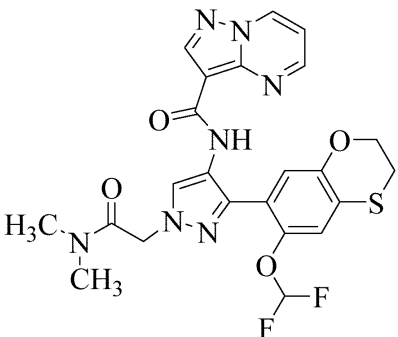
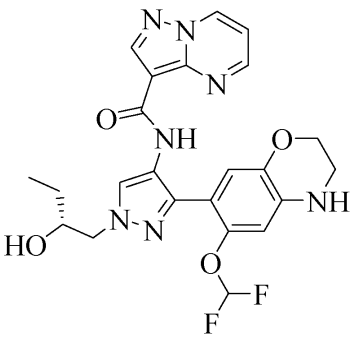
114	12	L、F	 異性体 2	543.3
115	20	A		469.2
116	12	K、F		499.2
117	12	L、F		515.2

10

20

30

40

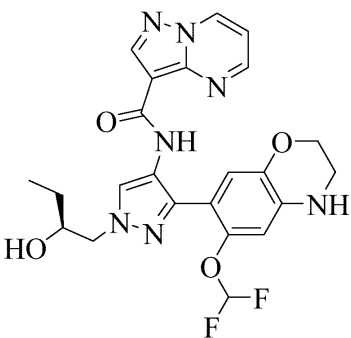
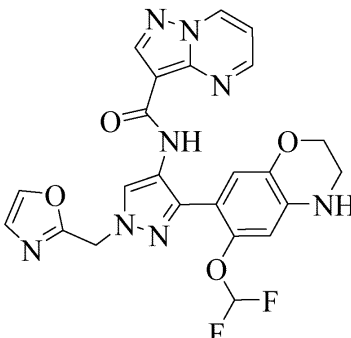
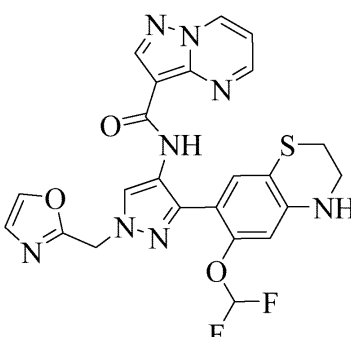
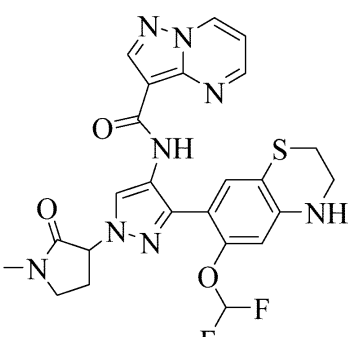
118	18	Y		442.2
119	18	Z, F		516.2
120	18	Z, F		530.2
121	12	K, E		500.3

10

20

30

40

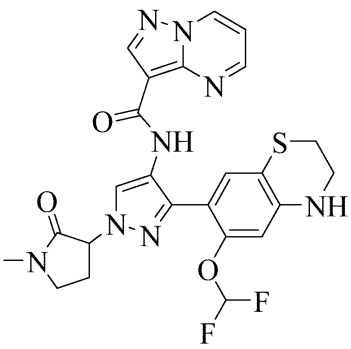
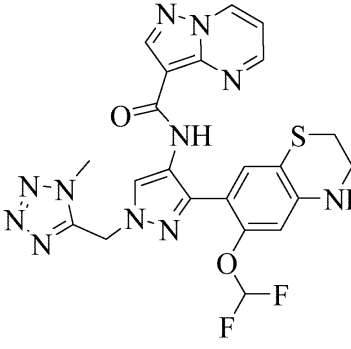
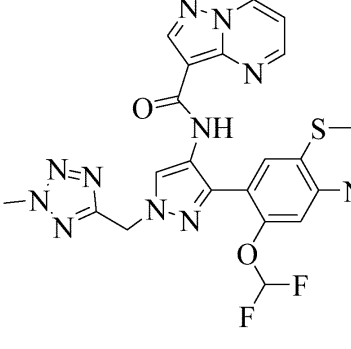
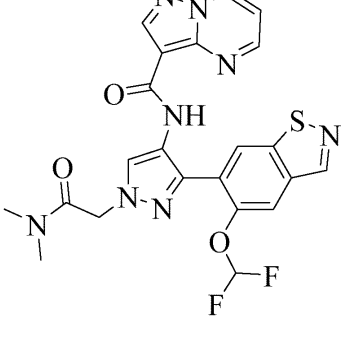
122	12	K、E	 <chem>CC(O)CN1=NC=C(C2=CC(OC(F)F)=CC(C2)N1C3=CC(=C(C=C3)C(=O)N4C=CC5=CC=CC=N45)N6CCOCC6)N7=CC=CC=N7</chem>	500.3
123	12	K、E	 <chem>CC1=CN(C=C1)CN2=CC(=C(C=C2)C(=O)N3C=CC4=CC=CC=N34)N5=CC(OC(F)F)=CC(C5)N6CCOCC6</chem>	509.2
124	12	L、E	 <chem>CC1=CN(C=C1)CN2=CC(=C(C=C2)C(=O)N3C=CC4=CC=CC=N34)N5=CC(OC(F)F)=CC(C5)N6CCSCC6</chem>	525.2
125	12	L、F	 <chem>O=C1CCCN1C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N3C=CC4=CC=CC=N34)N5=CC(OC(F)F)=CC(C5)N6CCSCC6</chem>	541.3

10

20

30

40

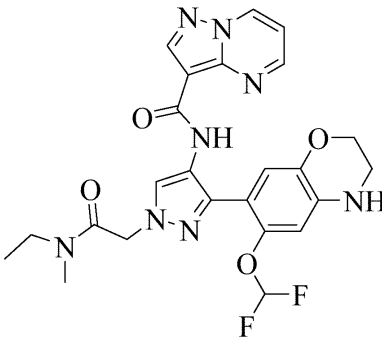
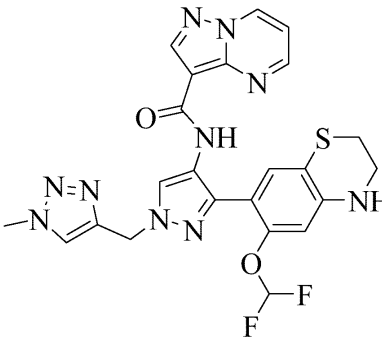
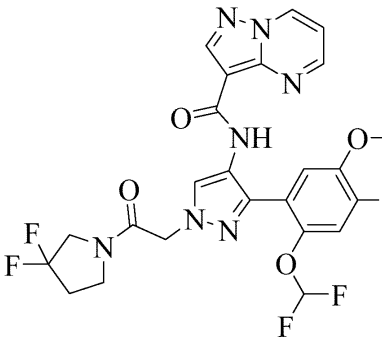
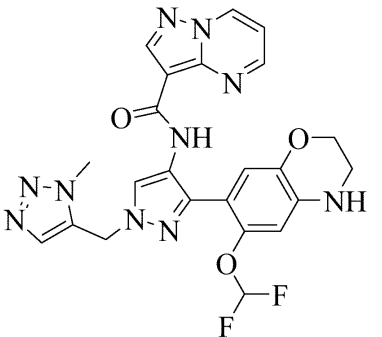
126	12	L、F		541.2
127	12	L、E		540.2
128	12	L、E		540.2
129		AA、F		513.2

10

20

30

40

130	12	K、F		527.3
131	12	L、E		539.3
132	12	K、F		575.3
133	12	K、E		523.3

10

20

30

40

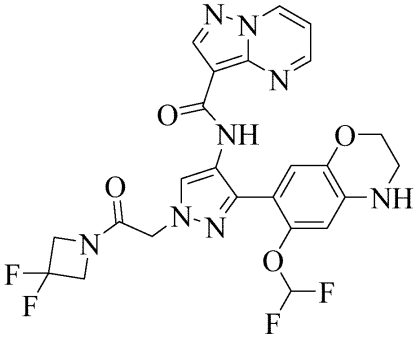
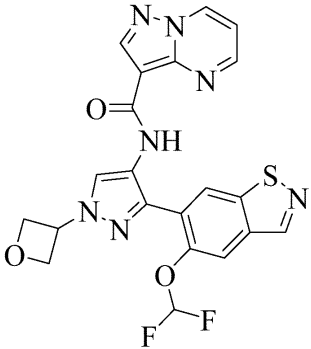
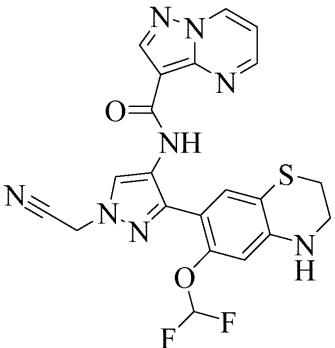
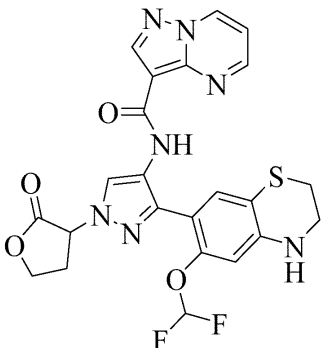
[illegible]

10

20

30

40

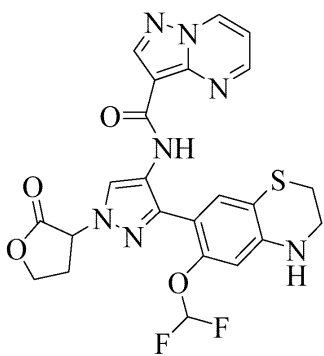
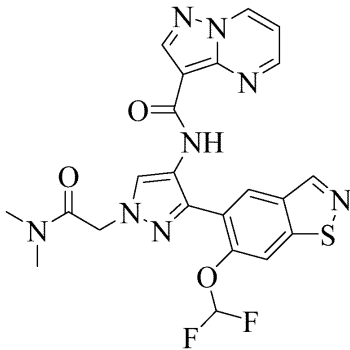
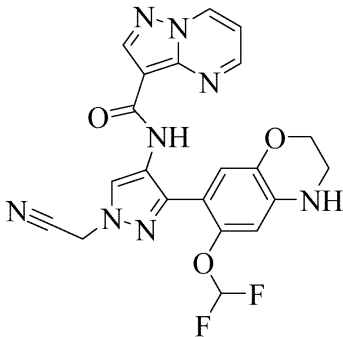
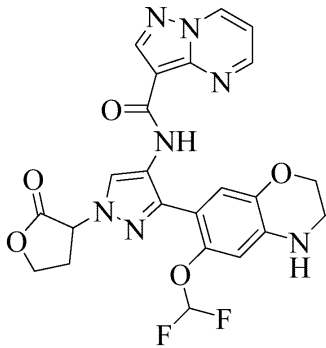
138	12	K、F		561.3
139		AA、E		484.2
140	12	L、E		483.1
141	12	L、E		528.2

10

20

30

40

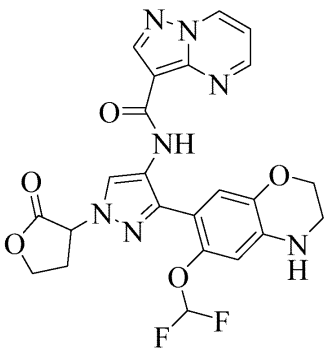
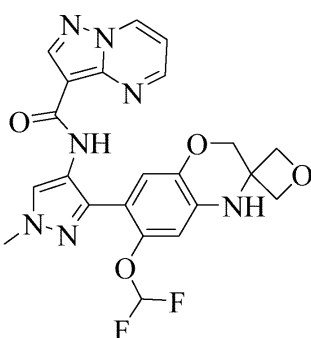
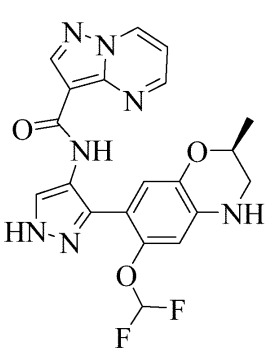
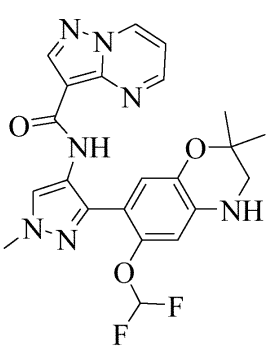
142	12	L、E		528.2
143		AB、F		513.2
144	12	K、E		467.2
145	12	K、E	 異性体 1	512.2

10

20

30

40

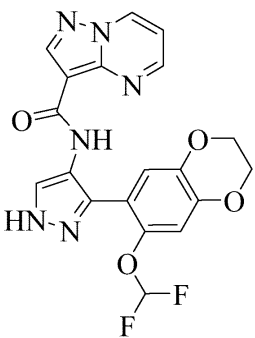
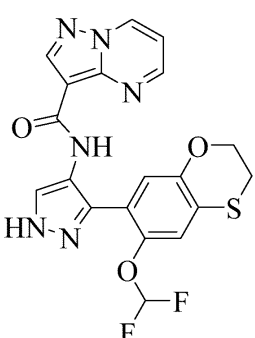
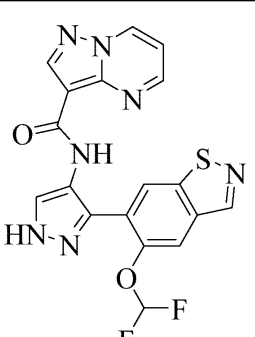
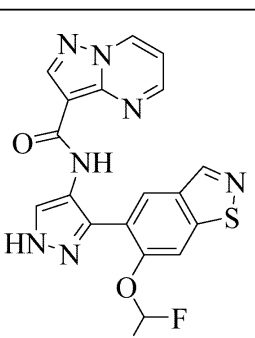
146	12	K、E	 異性体 2	512.2
147	19	X		484.2
148	18	Y		442.2
149	19	Y		470.3

10

20

30

40

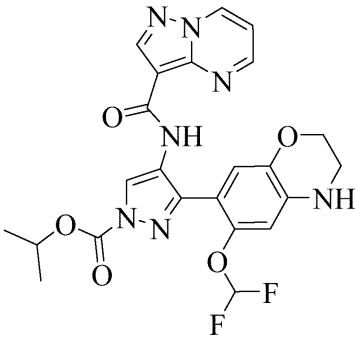
150	12	Y		429.2
151	18	Z		445.1
152		AA		428.2
153		AB		428.2

10

20

30

40

154		K、AC		514.2
-----	--	------	--	-------

10

【0430】

酵素アッセイ

JAK酵素アッセイを以下の通り実施した：

単離された組み換えJAK1及びJAK2キナーゼドメインの活性を、Caliper LabChip (登録商標) 技術 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) を用いて、JAK3に由来するペプチド (Val-Ala-Leu-Val-Asp-Gly-Tyr-Phe-Arg-Leu-Thr-Thr、5-カルボキシフルオレセインでN末端が蛍光標識されている) のリン酸化をモニタリングすることによって測定した。阻害定数 (K_i) を求めるために、化合物をDMSOで連続希釈し、精製酵素 (1.5 nM JAK1又は0.2 nM JAK2)、100 mM HEPES緩衝液 (pH 7.2)、0.015% Brij-35、1.5 μ M ペプチド基質、ATP (25 μ M)、10 mM $MgCl_2$ 、4 mM DTTを含有するキナーゼ反応液 50 μ Lに、最終DMSO濃度が2%になるように添加した。反応物を384ウェルポリプロピレンマイクロタイタープレート内において22℃で30分間インキュベートし、次いで、EDTA含有溶液 25 μ L (100 mM HEPES緩衝液 (pH 7.2)、0.015% Brij-35、150 mM EDTA) を添加することによって停止させたところ、最終EDTA濃度は50 mMになった。キナーゼ反応の終結後、製造業者の仕様書に従ってCaliper LabChip (登録商標) 3000を用いて、総ペプチド基質の分率としてリン酸化生成物の比率を求めた。次いで、ATP競合阻害用に改変したMorrison緊密結合モデル (Morrison, J.F., Biochim. Biophys. Acta. 185:269-296 (1969); William, J.W. and Morrison, J.F., Meth. Enzymol., 63:437-467 (1979)) [$K_i = K_{i,app} / (1 + [ATP] / K_{m,app})$] を用いて K_i 値を求めた。

20

30

【0431】

細胞株におけるJAK1経路アッセイを以下の通り実施した：

JAK1依存性STATリン酸化を測定するために設計された細胞ベースアッセイにおいて、阻害剤能 (EC_{50}) を決定した。上述の通り、Jak/Statシグナル伝達経路をブロックすることによるIL-4、IL-13、及びIL-9のシグナル伝達の阻害は、前臨床肺炎モデルにおいて喘息の症状を軽減することができる (Mathew et al., 2001, J. Exp. Med. 193(9): 1087-1096; Kudlacz et. al., 2008, Eur. J. Pharmacol. 582(1-3): 154-161)。

40

【0432】

1つのアッセイアプローチでは、American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA) から入手したTF-1ヒト赤白血病細胞を用いて、IL-13刺激の下流のJAK1依存性STAT6リン酸化を測定した。アッセイで使用する前に、0.5% チャコール/デキストラン処理ウシ胎仔血清 (FBS)、0.1 mM 非必須アミノ酸 (NEAA)、及び1 mM ビルビン酸ナトリウムを補給したOptiMEM培地 (Life Technologies, Grand Island, NY) 中で、TF-1細胞を一晩GM-CSF欠乏にした。アッセイは、384ウェルプレートで、1ウェルあたり細胞300,000個を用い、無血清OptiMEM培地中で実施した。第2のアッセイアプローチでは、ATCCから入手したBEAS-2Bヒト気管支上皮細胞を、実験の1日前に100,000細胞/ウェルで96ウェルプレ

50

ートにプレーティングした。完全成長培地（気管支上皮基本培地+bulletkit；Lonza；Basel, Switzerland）においてB E A S－2 Bアッセイを行った。

【0433】

試験化合物をDMSOで1：2連続希釈し、次いで、使用直前に培地で1：50希釈した。希釈した化合物を、最終DMSO濃度が0.2%になるように細胞に添加し、37℃で30分間（TF-1アッセイの場合）又は1時間（B E A S－2 Bアッセイの場合）インキュベートした。次いで、それぞれのEC₅₀濃度（各ロットについてあらかじめ決定）のヒト組み換えサイトカインで細胞を刺激した。細胞を、IL-13（R&D Systems, Minneapolis, MN）により37℃で15分間刺激した。TF-1細胞の反応は、10×lysis緩衝液（Cell Signaling Technologies, Danvers, MA）を直接添加することによって停止させたが、B E A S－2 B細胞のインキュベートは、培地を除去し、1×lysis緩衝液を添加することによって停止させた。得られたサンプルを－80℃でプレート内にて冷凍した。MesoScale Discovery（MSD）技術（Gaithersburg, MD）を用いて、細胞溶解物中でのSTAT6リン酸化の化合物媒介阻害を測定した。DMSO対照について測定されたものに対してSTATリン酸化を50%阻害するために必要な化合物の濃度として、EC₅₀値を決定した。

10

【0434】

表3は、指定の表の言及する実施例についてのJAK1 K_i、JAK2 K_i、及びIL-13-pSTAT6のIC₅₀の情報を提供する。

【表 2 2】

表 3

実施例	JAK1 K_i (μM)	JAK2 K_i (μM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC_{50} (μM)
1	0.00031	0.00014	0.006
2	0.00064	0.00022	0.128
3	0.00038	0.00097	0.008
4	0.00022	0.00012	0.022
5	0.00121	0.00078	0.031
6	0.00020	0.00031	0.017
7	0.00017	0.00011	0.006
8	0.00032	0.00029	0.010
9	0.00399	0.00285	0.153
10	0.00454	0.00199	>1
11	0.00010	0.00008	0.004
12	0.00009	0.00006	0.006
13	0.00018	0.00013	0.020
14	0.00005	0.00004	0.027
15	0.00069	0.00024	0.143
16	0.00021	0.00009	0.005
17	0.00032	0.00014	0.014
18	0.00802	0.00259	
19	0.00030	0.00033	0.021
20	0.00557	0.00448	0.186
21	0.00007	0.00005	0.037
22	0.00019	0.00012	0.006
23	0.00927	0.00601	
24	0.00041	0.00027	0.014
25	0.00011	0.00006	0.005
26	0.00019	0.00008	0.008
27	0.00089	0.00034	0.006

10

20

30

40

実施例	JAK1 K_i (μM)	JAK2 K_i (μM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC_{50} (μM)
28	0.00067	0.00033	0.014
29	0.00084	0.00049	0.085
30	0.00030	0.00020	0.369
31	0.00209	0.00090	6.910
32	0.00016	0.00011	0.002
33	0.00091	0.00040	0.021
34	0.00060	0.00019	0.010
35	0.00028	0.00011	0.003
36	0.00065	0.00049	0.032
37	0.00007	0.00005	0.005
38	0.00033	0.00029	>1
39	0.00006	0.00005	0.071
40	0.00009	0.00006	0.067
41	0.00008	0.00006	0.004
42	0.00044	0.00025	0.034
43	0.00025	0.00017	0.012
44	0.00034	0.00051	0.045
45	0.00022	0.00024	0.029
46	0.00025	0.00031	0.031
47	0.00031	0.00045	0.106
48	0.00030	0.00051	>1
49	0.00023	0.00029	0.019
50	0.00011	0.00010	0.010
51	0.00013	0.00010	0.011
52	0.00016	0.00014	0.285
53	0.00025	0.00039	0.088
54	0.00092	0.00210	0.046
55	0.00041	0.00041	0.020
56	0.00039	0.00037	>0.333

10

20

30

40

実施例	JAK1 K_i (μM)	JAK2 K_i (μM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC_{50} (μM)
57	0.00056	0.00087	0.017
58	0.00019	0.00022	0.054
59	0.00022	0.00023	0.025
60	0.00036	0.00035	0.012
61	0.00064	0.00078	>0.333
62	0.00038	0.00024	>0.333
63	0.00040	0.00058	0.014
64	0.00029	0.00035	>1
65	0.00041	0.00060	0.013
66	0.00030	0.00049	0.021
67	0.00211	0.00407	0.053
68	0.00088	0.00162	0.035
69	0.00044	0.00094	0.152
70	0.00035	0.00116	0.025
71	0.00086	0.00160	0.078
72	0.00022	0.00022	0.010
73	0.00020	0.00019	0.009
74	0.00163	0.00098	0.018
75	0.00031	0.00026	0.011
76	0.00048	0.00053	0.017
77	0.00028	0.00043	0.009
78	0.00019	0.00010	0.013
79	0.00018	0.00013	0.097
80	0.00016	0.00017	0.013
81	0.00012	0.00011	0.007
82	0.00023	0.00016	0.007
83	0.00023	0.00014	0.014
84	0.00019	0.00012	0.008
85	0.00132	0.00169	0.034

10

20

30

40

実施例	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC ₅₀ (uM)
86	0.00153	0.00102	0.031
87	0.00062	0.00042	0.015
88	0.00008	0.00010	0.005
89	0.00012	0.00010	0.007
90	0.00007	0.00007	0.005
91	0.00403	0.00185	0.308
92	0.00022	0.00020	0.092
93	0.00007	0.00003	0.006
94	0.00007	0.00005	0.007
95	0.00006	0.00003	0.06
96	0.00007	0.00005	0.07
97	0.00013	0.00009	0.007
98	0.00011	0.00007	0.006
99	0.00012	0.00012	0.024
100	0.00018	0.00034	0.039
101	0.00023	0.00016	0.013
102	0.0002	0.00019	0.012
103	0.0002	0.00014	0.012
104	0.00015	0.00016	0.011
105	0.00019	0.00013	0.024
106	0.00017	0.00019	0.027
107	0.0002	0.00023	0.011
108	0.00019	0.00023	0.012
109	0.00022	0.00042	0.022
110	0.00008	0.00005	0.01
111	0.0002	0.00021	0.015
112	0.00015	0.00018	0.01
113	0.00022	0.00027	0.022
114	0.00021	0.00024	0.015

10

20

30

40

実施例	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC ₅₀ (uM)
115	0.00091	0.00036	0.055
116	0.00025	0.0004	0.042
117	0.0001	0.0001	0.024
118	0.00068	0.00023	0.037
119	0.00101	0.00193	0.04
120	0.00063	0.00254	0.046
121	0.00041	0.00045	0.038
122	0.00028	0.00025	0.032
123	0.00036	0.00028	0.024
124	0.00025	0.00015	0.02
125	0.00015	0.00011	0.081
126	0.00088	0.00043	0.286
127	0.00012	0.00006	0.014
128	0.00014	0.00009	0.007
129	0.0002	0.00047	0.011
130	0.00031	0.00047	0.059
131	0.00012	0.00008	0.03
132	0.00036	0.0004	0.031
133	0.00026	0.00021	0.017
134	0.0004	0.00047	0.023
135	0.00019	0.00014	0.026
136	0.00023	0.00017	0.021
137	0.00009	0.00008	0.008
138	0.00026	0.00032	0.036
139	0.00033	0.00021	0.01
140	0.00009	0.00006	0.004
141	0.00017	0.00009	0.011
142	0.00009	0.00006	0.015
143	0.00022	0.00097	0.013

10

20

30

40

実施例	JAK1 K_i (uM)	JAK2 K_i (uM)	IL-13 p-STAT6 BEAS-2B IC ₅₀ (uM)
144	0.00014	0.00011	0.007
145	0.0006	0.00042	0.036
146	0.00032	0.00029	0.074
147	0.00034	0.00032	0.014
148	0.00051	0.00017	0.055
149	0.00133	0.00064	0.043
150	0.00165	0.00061	0.061
151	0.00077	0.00025	0.03
152	0.0001	0.00006	0.004
153	0.00015	0.00008	0.005
154	0.0004	0.00038	0.022

空欄＝測定されず

【0435】

前述の明細書、又は以下の特許請求の範囲に開示され、必要に応じて、その具体的な形態で、あるいは、開示されている機能を実行するための手段によって、又は開示されている結果を達成するための方法若しくはプロセスによって表現されている特徴は、本発明をその多様な形態で実現するために、別々に、又はそのような特徴の任意の組み合わせで利用され得る。

【0436】

前述の発明は、明確性及び理解のために、説明及び実施例を通して幾分詳細に記載されている。添付の特許請求の範囲内で、変更及び改変を行い得ることが当業者には明らかである。したがって、上記記載は、例示を意図するものであって、限定を意図するものではないことが理解される。したがって、本発明の範囲は、上記記載を参照して決定されるべきではなく、以下の添付の特許請求の範囲を、それらの特許請求の範囲について認められる均等物の全範囲共々参照して決定されるべきである。

【0437】

本明細書において参照される特許、公開出願、及び科学文献は、当業者の知識を確立するものであり、その全体が、それぞれが具体的かつ個々であるのと同程度に、参照により本明細書に組み入れられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)	A 6 1 K 31/538
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5415
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
			A 6 1 P 11/06

- (72)発明者 ザック, マーク
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 ジャオ, グォイリン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ギボンズ, ポール
アメリカ合衆国、カリフォルニア 94080、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シー／オー・ジェネンテック・インコーポレーテッド
- (72)発明者 リ, ウェイ
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ
- (72)発明者 チェン, ユンーシン
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ
- (72)発明者 ユエン, ポーワイ
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ
- (72)発明者 チェン, リミン
中華人民共和国、ベイジン 100176、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 国際公開第2015/177326 (WO, A1)
特表2012-532112 (JP, A)

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