

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-504157

(P2012-504157A)

(43) 公表日 平成24年2月16日 (2012. 2. 16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/04 (2006. 01)	C O 7 D 471/04 1 1 6	4 C O 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 6 5
C 0 7 D 495/04 (2006. 01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 Z	4 C O 7 1
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 7 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 139 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-529626 (P2011-529626)
(86) (22) 出願日 平成21年9月29日 (2009. 9. 29)
(85) 翻訳文提出日 平成23年5月30日 (2011. 5. 30)
(86) 国際出願番号 PCT/GB2009/051273
(87) 国際公開番号 W02010/038060
(87) 国際公開日 平成22年4月8日 (2010. 4. 8)
(31) 優先権主張番号 61/101, 307
(32) 優先日 平成20年9月30日 (2008. 9. 30)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

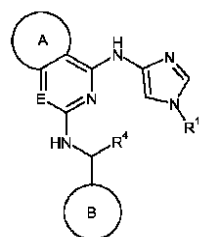
(71) 出願人 300022641
アストラゼネカ アクチボラダ
スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
テルイエ (無番地)
(74) 代理人 100140109
弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74) 代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環式 J A K キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物とその塩、医薬組成物、使用の方法、及びその製造の方法に関する。これらの化合物は、骨髄増殖性障害及び癌の治療薬を提供する。



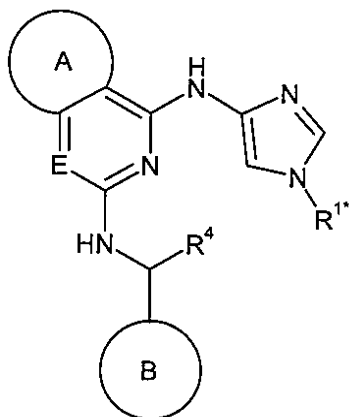
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



式 (I)

〔式中：

環 A は、縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環より選択され、ここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記 5 若しくは 6 員縮合複素環が $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 5 若しくは 6 員ヘテロアリールは、炭素上で、1 以上の R^5 で置換されていてもよく、そしてここで前記 5 若しくは 6 員ヘテロアリールが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{5*} で置換されていてもよく；

E は、N と C- R^3 より選択され、

R^{1*} は、H、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)_2R^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-S(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{1b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ 、 $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ 、及び $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1 以上の R^{10} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^{1a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{10} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^{1b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{10} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{2a})OR^{2a}$ 、 $-ON(R^{2a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(OR$

10

20

30

40

50

R^{2a} は、 $-OC(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ 、及び $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ 、及び $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^3 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ 、 $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3a})(OR^{3a})$ 、 $-O-N(R^{3a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{3a})(OR^{3a})$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)_2R^3$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)_2R^{3b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ 、 $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ 、及び $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1以上の R^{30} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30*} で置換されていてもよく；

R^{3a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{30} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30*} で置換されていてもよく；

R^{3b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{30} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30*} で置換されていてもよく；

R^4 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキ

10

20

30

40

50

ニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-\text{OR}^{4a}$ 、 $-\text{SR}^{4a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})(\text{OR}^{4a})$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})(\text{OR}^{4a})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{4b}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{4a})=\text{N}(\text{R}^{4a})$ 、及び $-\text{C}(\text{R}^{4a})=\text{N}(\text{OR}^{4a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1以上の R^{40} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{40*} で置換されていてもよく；

R^{4a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{40} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{40*} で置換されていてもよく；

R^{4b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{40} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{40*} で置換されていてもよく；

R^5 は、それぞれの出現において、H、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{SR}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})(\text{OR}^{5a})$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})(\text{OR}^{5a})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{5a})=\text{N}(\text{R}^{5a})$ 、及び $-\text{C}(\text{R}^{5a})=\text{N}(\text{OR}^{5a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5*} は、それぞれの出現において、H、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{5b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5a})_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{5a})=\text{N}(\text{R}^{5a})$ 、及び $-\text{C}(\text{R}^{5a})=\text{N}(\text{OR}^{5a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-\text{NH}-$ 部分を含むならば、その $-\text{NH}-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{10} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{10a})(OR^{10a})$ 、 $-O-N(R^{10a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{10b}$ 、 $-C(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{10a})(OR^{10a})$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-OC(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)_2R^{10b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$ 、 $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ 、及び $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$ より独立して選択され；

10

R^{10*} は、それぞれの出現において、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{10b}$ 、 $-C(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-S(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)_2R^{10b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ 、及び $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$ より独立して選択され；

R^{10a} は、それぞれの出現において、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

20

R^{10b} は、それぞれの出現において、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{20a}$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$ 、 $-N(R^{20a})N(R^{20a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20a})-OR^{20a}$ 、 $-O-N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{20b}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20a})(OR^{20a})$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-OC(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)_2R^{20b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$ 、 $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ 、及び $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$ より独立して選択され、ここで前記 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^b* で置換されていてもよく；

30

R^{20*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{20b}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-S(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)_2R^{20b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ 、 $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ 、及び $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$ より独立して選択され、ここで前記 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^b* で置換されていてもよく；

40

R^{20a} は、それぞれの出現において、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^b* で置換されていてもよく；

50

R^{20b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{b*} で置換されていてもよく；

R^{30} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{30a}$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$ 、 $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{30a})(OR^{30a})$ 、 $-O-N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{30b}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{30a})(OR^{30a})$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-OC(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)_2R^{30b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$ 、 $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ 、及び $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$ より独立して選択され；

R^{30*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{30b}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-S(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)_2R^{30b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ 、 $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ 、及び $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$ より独立して選択され；

R^{30a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{30b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{40} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$ 、 $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{40a})(OR^{40a})$ 、 $-O-N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{40a})(OR^{40a})$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ 、及び $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より独立して選択され；

R^{40*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ 、及び $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より独立して選択され；

R^{40a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{40b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{50} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{50a}$ 、 $-SR^{50a}$ 、 $-N(R^{50a})_2$ 、 $-N(R^{50a})C(O)R^{50b}$ 、 $-N(R^{50a})N(R^{50a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{50a})(OR^{50a})$ 、 $-O-N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{50b}$ 、 $-C(O)_2R^{50a}$ 、 $-C(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{50a})(OR^{50a})$ 、 $-OC(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

(R^{50a}) $C(O)_2 R^{50a}$ 、 $-N(R^{50a}) C(O) N(R^{50a})_2$ 、 $-OC(O) R^{50b}$ 、 $-S(O) R^{50b}$ 、 $-S(O)_2 R^{50b}$ 、 $-S(O)_2 N(R^{50a})_2$ 、 $-N(R^{50a}) S(O)_2 R^{50b}$ 、 $-C(R^{50a}) = N(R^{50a})$ 、及び $-C(R^{50a}) = N(OR^{50a})$ より独立して選択され；

R^{50*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{50a}$ 、 $-N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O) R^{50b}$ 、 $-C(O)_2 R^{50a}$ 、 $-C(O) N(R^{50a})_2$ 、 $-S(O) R^{50b}$ 、 $-S(O)_2 R^{50b}$ 、 $-S(O)_2 N(R^{50a})_2$ 、 $-C(R^{50a}) = N(R^{50a})$ 、及び $-C(R^{50a}) = N(OR^{50a})$ より独立して選択され；

R^{50a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{50b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^b は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m) C(O) R^n$ 、 $-N(R^m) N(R^m)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m) -OR^m$ 、 $-O -N(R^m)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O) R^n$ 、 $-C(O)_2 R^m$ 、 $-C(O) N(R^m)_2$ 、 $-C(O) N(R^m) (OR^m)$ 、 $-OC(O) N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m) C(O)_2 R^m$ 、 $-N(R^m) C(O) N(R^m)_2$ 、 $-OC(O) R^n$ 、 $-S(O) R^n$ 、 $-S(O)_2 R^n$ 、 $-S(O)_2 N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m) S(O)_2 R^n$ 、 $-C(R^m) = N(R^m)$ 、及び $-C(R^m) = N(OR^m)$ より独立して選択され；

R^{b*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O) R^n$ 、 $-C(O)_2 R^m$ 、 $-C(O) N(R^m)_2$ 、 $-S(O) R^n$ 、 $-S(O)_2 R^n$ 、 $-S(O)_2 N(R^m)_2$ 、 $-C(R^m) = N(R^m)$ 、及び $-C(R^m) = N(OR^m)$ より独立して選択され；

R^m は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；そして

R^n は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択される」の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

EがNである、請求項1に記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

環Aが、縮合5若しくは6員複素環と縮合5若しくは6員炭素環より選択され、ここで前記縮合5若しくは6員複素環と縮合5若しくは6員炭素環は、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5若しくは6員複素環のどの $-NH$ 一部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5若しくは6員ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキルと3～5員カルボシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び3～5員カルボシクリルより独立して選択され；そして

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと $-OH$ より独立して選択される、請求項1又は請求項2のいずれかに記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

環 B が 6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 6 員ヘテロアリールは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；そして

R^5 はハロである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R^{1*} が C_{1-6} アルキルである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

R^4 が C_{1-6} アルキルであり、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{40} で置換されていてもよく；

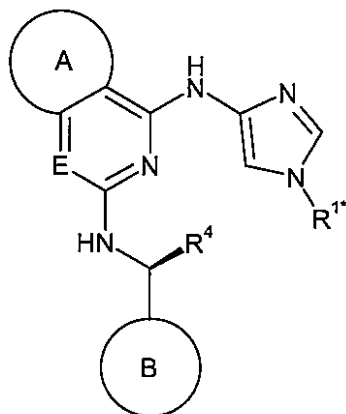
R^{40} は、 $-OR^{40a}$ であり；そして

R^{40a} は、 C_{1-6} アルキルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (Ia)：

【化 2】



式 (Ia)

〔式中：

環 A は、それが縮合するピリミジンと一緒に、7-シクロプロピル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン、1-エチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン、7-(2-フルオロエチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、7-メトキシキナゾリン、9-メチル-9H-プリン、1-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン、6-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、7-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、7-メチルチエノ [3, 2-d] ピリミジン、プテリジン、1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン、2-(1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エタノール、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン、チエノ [2, 3-d] ピリミジン、及び 6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；

環 B は、3, 5-ジフルオロピリジン-2-イルと 5-フルオロピリジン-2-イルより選択され；

E は、N であり；

R^{1*} は、メチルであり；そして

R^4 は、メチル及びメトキシメチルより選択される] の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{チエノ} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 7\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{チエノ} [3, 2-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7H\text{-ピロロ} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 5H\text{-ピロロ} [3, 2-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$ 10

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 6, 7\text{-ジヒドロ-5H-シクロペンタ} [d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^6 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ} [3, 4-d] \text{ピリミジン-4, 6-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$ 20

$N^6 - [(1R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) - 2\text{-メトキシエチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ} [3, 4-d] \text{ピリミジン-4, 6-ジアミン};$

$N^6 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ} [3, 4-d] \text{ピリミジン-4, 6-ジアミン};$

$2 - (6 - \{ [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] \text{アミノ} \} - 4 - [(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{アミノ}] - 1H\text{-ピラゾロ} [3, 4-d] \text{ピリミジン-1-イル}) \text{エタノール};$ 30

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 7\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7H\text{-ピロロ} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 7\text{-メトキシ} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{キナゾリン-2, 4-ジアミン};$

$2 - \{ [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] \text{アミノ} \} - 4 - [(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{アミノ}] \text{ピリド} [2, 3-d] \text{ピリミジン-7-オール};$ 40

$N^7\text{-シクロプロピル} - N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4, 7-トリアミン};$

$N^2, N^7\text{-ビス} [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3-d] \text{ピリミジン-2, 4, 7-トリアミン};$

$N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7\text{-モルホリン-4-イルピリド} [2$ 50

， 3-d] ピリミジン-2， 4-ジアミン；

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3， 4-d] ピリミジン-2， 4-ジアミン；

7-クロロ- N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2， 3-d] ピリミジン-2， 4-ジアミン；

N^2 - [(1S) - 1 - (3， 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3， 4-d] ピリミジン-2， 4-ジアミン；

7-クロロ- N^2 - [(1S) - 1 - (3， 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2， 3-d] ピリミジン-2， 4-ジアミン；及び

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2， 4-ジアミンより選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

医薬品としての使用のための、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の、癌の治療用医薬品の製造における使用。

【請求項 11】

ヒトのような温血動物において癌を治療するための方法であって、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる、前記方法。

【請求項 12】

ヒトのような温血動物における癌の治療に使用の、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

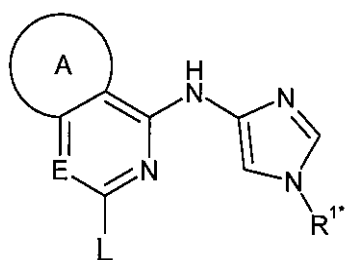
請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩と少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩を製造するための方法であって：

式 (A)：

【化 3】



式 (A)

の化合物を式 (B)：

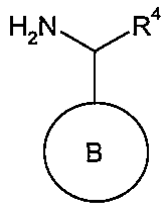
10

20

30

40

【化 4】



式 (B) ;

の化合物と反応させる工程、そしてその後必要ならば：

- i) 式 (I) のある化合物を式 (I) の別の化合物へ変換する工程；
- i i) あらゆる保護基を外す工程；及び／又は
- i i i) 医薬的に許容される塩を生成する工程を含んでなり、ここで L は脱離基である、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、その医薬組成物、及び使用の方法に関する。その上に、本発明は、癌の治療及び予防の療法的な方法に、そして骨髄増殖性障害及び癌の治療及び予防のための医薬品の製造における上記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

JAK (Janus 関連キナーゼ) / STAT (シグナル伝達性転写因子) シグナル伝達経路は、細胞周期進行、アポトーシス、血管新生、浸潤、転移、及び免疫系の回避が含まれる、多様な過剰増殖性及び癌関連性のプロセスに関与している (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。

【0003】

JAK ファミリーは、サイトカイン及び増殖因子媒介性のシグナル伝達に不可欠な役割を担う、4 種の非受容体チロシンキナーゼ、Tyk2、JAK1、JAK2、及び JAK3 からなる。細胞表面受容体 (複数) へ結合するサイトカイン及び／又は増殖因子は、受容体二量体化を促進して、受容体会合した JAK の自己リン酸化による活性化を助長する。活性化された JAK は、その受容体をリン酸化し、SH2 ドメイン含有性のシグナル伝達タンパク質、特に STAT ファミリーのタンパク質 (STAT1、2、3、4、5a、5b、及び 6) へのドッキング部位を創出する。受容体結合した STAT は、それ自体が JAK によってリン酸化され、その受容体からの解離、そして後続の二量体化と核への転座を促進する。核内に入るとすぐに、STAT は、DNA へ結合して、他の転写因子と共同して、限定されないが、アポトーシス阻害剤 (例、Bcl-XL、Mcl-1) 及び細胞周期レギュレータ (例、サイクリン D1 / D2、c-myc) をコードする遺伝子が含まれる、いくつかの遺伝子の発現を調節する (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324; Verna et al., Cancer and Metastasis Reviews, 2003, 22, 423-434)。

【0004】

この 10 年間にわたり、構成的な JAK 及び／又は STAT シグナル伝達を過剰増殖性障害及び癌と結び付ける、かなりの量の科学文献が公表されてきた。広範囲の癌及び過剰増殖性障害において、STAT ファミリー、特に STAT3 及び STAT5 の構成的な活性化が検出されている (Haura et al., Nature Clinical Practice Oncology, 2005, 2(6), 315-324)。さらに、JAK / STAT 経路の異常な活性化は、その構成的な活性化が多様な癌及び過剰増殖性障害において重要な推進因子として示唆されてきた、多くのキナーゼ (例、Flt3、EGFR) の重要な増殖性及び／又は抗アポトーシス下流ドライブ

を提供する (Tibes et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 2550, 45, 357-384; Choudhary et al., International Journal of Hematology 2005, 82(2), 93-99; Sordella et al., Science 2004, 305, 1163-1167)。その上に、サイトカインシグナル伝達 (S O C S) タンパク質のサプレッサーのような、負の調節タンパク質の障害も、J A K / S T A T シグナル伝達経路の疾患における活性化状況に影響を及ぼす可能性がある (JC Tan and R abkin R, Pediatric Nephrology 2005, 20, 567-575)。

【0005】

多様な疾患設定において、J A K 2 の突然変異型がいくつか同定されている。例えば、様々な血液悪性疾患の病態形成では、J A K 2 キナーゼドメインのオリゴマー化ドメイン、T E L - J A K 2、B c r - J A K 2、及び P C M 1 - J A K 2 との融合をもたらす転座との関連が示唆されている (SD Turner and Alesander DR, Leukemia, 2006, 20, 572-582)。より最近になって、真性多血症、本態性血小板血症、及び特発性骨髄線維症の患者の有意数で、そしていくつかの他の疾患では、より少ない程度で、J A K 2 においてバリンからフェニルアラニン (V 6 1 7 F) への置換をコードするユニークな獲得突然変異が検出された。この突然変異体の J A K 2 タンパク質は、サイトカイン刺激の非存在時に下流のシグナル伝達を活性化して自律増殖及び／又はサイトカインへの過敏性を生じることが可能であり、これらの疾患を進行させるのにある役割を担うと考えられている (MJ Percy and McMullin MF, Hematological Oncology 2005, 23(3-4), 91-93)。

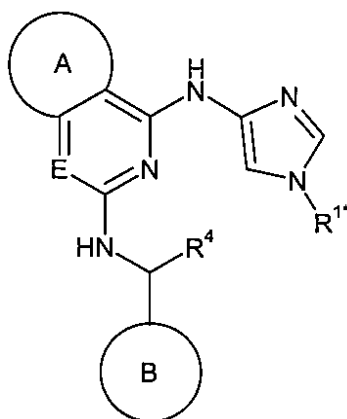
【発明の概要】

【0006】

本発明は、式 (I) :

【0007】

【化1】



式 (I)

【0008】

の化合物と、その医薬的に許容される塩に関する。

式 (I) の典型的な化合物は、有益な効力、代謝、薬物動態、及び／又は薬力学特性を保有すると期待される。

【0009】

式 (I) の化合物は、J A K キナーゼ阻害活性を保有すると考えられて、従って、その抗増殖及び／又は好アポトーシス活性のために、そしてヒト又は動物の身体の治療の方法において有用である。本発明はまた、前記化合物又はその医薬的に許容される塩の製造の方法に、それを含有する医薬組成物に、そしてヒトのような温血動物における抗増殖及び／又は好アポトーシス効果の産生に使用の医薬品の製造におけるその使用に関する。また、本発明に従って、出願人は、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌の治療に前記化合物又はその医薬的に許容される塩を使用する方法を提供する。

【0010】

式 (I) の化合物の特性は、チロシンキナーゼ、特に J A K ファミリー、そしてより特

別には J A K 2 を阻害することによって、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌の治療に有用であることが期待される。治療の方法は、多様な骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌関連プロセスに参与している、チロシンキナーゼ活性、特に J A K ファミリー活性、そしてより特別には J A K 2 活性に標的指向する。このように、チロシンキナーゼ、特に J A K ファミリー、そしてより特別には J A K 2 の阻害剤は、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病、及び好酸球増加症候群のような骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び乳房、卵巣、肺、結腸、前立腺、又は他の組織の癌腫、並びに白血病、骨髄腫、及びリンパ腫、中枢及び末梢神経系の腫瘍、そしてメラノーマ、線維肉腫、及び骨肉腫のような他の腫瘍型といった新生物疾患に対して有効であることが期待される。チロシンキナーゼ阻害剤、特に J A K ファミリー阻害剤、そしてより特別には J A K 2 阻害剤はまた、限定されないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経系疾患、及び心臓血管系疾患が含まれる、他の増殖性疾患の治療に有用であることが期待される。

10

【0011】

さらに、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩は、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病、及び好酸球増加症候群より選択される骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び食道癌、骨髄腫、肝細胞癌、膵臓癌、頸部癌、ユーイング肉腫、神経芽腫、カポシ肉腫、卵巣癌、乳癌、結直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌—非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び小細胞肺癌 (SCLC)、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫、及び白血病より選択される癌；特に、骨髄腫、白血病、卵巣癌、乳癌、及び前立腺癌に対する治療又は予防に有用であることが期待される。

20

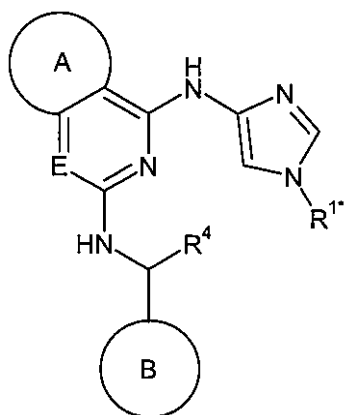
【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、式 (I) :

【0013】

【化2】



30

式 (I)

40

【0014】

[式中:]

環 A は、縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環より選択され、ここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記 5 若しくは 6 員縮合複素環が $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 5 若しくは 6 員ヘテロアリールは、炭素上で、1 以上の R^5 で置換されていてもよく、そしてここで前記 5 若しくは 6 員ヘテロアリールが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{5*} で置換されていてもよく；

50

E は、N と $C-R^3$ より選択され、

R^{1*} は、H、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{1a}$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{1b}$ 、 $-C(O)_2R^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-S(O)R^{1b}$ 、 $-S(O)_2R^{1b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ 、 $-C(R^{1a})=N(R^{1a})$ 、及び $-C(R^{1a})=N(OR^{1a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1 以上の R^{10} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^{1a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{10} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^{1b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{10} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{10*} で置換されていてもよく；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、 $-SR^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)R^{2b}$ 、 $-N(R^{2a})N(R^{2a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{2a})OR^{2a}$ 、 $-ON(R^{2a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{2a})(OR^{2a})$ 、 $-OC(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})C(O)_2R^{2a}$ 、 $-N(R^{2a})C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-OC(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-N(R^{2a})S(O)_2R^{2b}$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ 、及び $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{2b}$ 、 $-C(O)_2R^{2a}$ 、 $-C(O)N(R^{2a})_2$ 、 $-S(O)R^{2b}$ 、 $-S(O)_2R^{2b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{2a})_2$ 、 $-C(R^{2a})=N(R^{2a})$ 、及び $-C(R^{2a})=N(OR^{2a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{20*} で置換されていてもよく；

R^{2b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{20*} で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^3 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3b}$ 、 $-N(R^{3a})N(R^{3a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3a})(OR^{3a})$ 、 $-O-N(R^{3a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{3b}$ 、 $-C(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{3a})(OR^{3a})$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)_2R^3$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)R^{3b}$ 、 $-S(O)_2R^{3b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2R^{3b}$ 、 $-C(R^{3a})=N(R^{3a})$ 、及び $-C(R^{3a})=N(OR^{3a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1以上の R^{30} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30} * で置換されていてもよく；

R^{3a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{30} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30} * で置換されていてもよく；

R^{3b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{30} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{30} * で置換されていてもよく；

R^4 は、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{4a}$ 、 $-SR^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4a})N(R^{4a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{4a})(OR^{4a})$ 、 $-O-N(R^{4a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)_2R^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{4a})(OR^{4a})$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)_2R^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-OC(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)R^{4b}$ 、 $-S(O)_2R^{4b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4b}$ 、 $-C(R^{4a})=N(R^{4a})$ 、及び $-C(R^{4a})=N(OR^{4a})$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、炭素上で、1以上の R^{40} で置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{40} * で置換されていてもよく；

R^{4a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{40} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{40} * で置換されていてもよく；

R^{4b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{40} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含むならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{40} * で置換されていてもよく；

R^5 は、それぞれの出現において、H、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})C(O)R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})N(R^{5a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{5a})(OR^{5a})$ 、 $-O-N(R^{5a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、

10

20

30

40

50

$C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{5a})(OR^{5a})-OC(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})C(O)_2R^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-OC(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5a})_2$ 、 $-N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$ 、 $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$ 、及び $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5*} は、それぞれの出現において、 H 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{5a}$ 、 $-N(R^{5a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)_2R^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{5a})_2$ 、 $-C(R^{5a})=N(R^{5a})$ 、及び $-C(R^{5a})=N(OR^{5a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{5b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^{50} で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルが $-NH-$ 部分を含有するならば、その $-NH-$ 部分は、 R^{50*} で置換されていてもよく；

R^{10} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{10a}$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10b}$ 、 $-N(R^{10a})N(R^{10a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{10a})(OR^{10a})$ 、 $-O-N(R^{10a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{10b}$ 、 $-C(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{10a})(OR^{10a})$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)_2R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-OC(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)_2R^{10b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10b}$ 、 $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ 、及び $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$ より独立して選択され；

R^{10*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{10b}$ 、 $-C(O)_2R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-S(O)R^{10b}$ 、 $-S(O)_2R^{10b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-C(R^{10a})=N(R^{10a})$ 、及び $-C(R^{10a})=N(OR^{10a})$ より独立して選択され；

R^{10a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{10b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{20a}$ 、 $-SR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)R^{20b}$ 、 $-N(R^{20a})N$

10

20

30

40

50

(R^{20a})₂、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{20a})-OR^{20a}$ 、 $-O-N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{20b}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{20a})(OR^{20a})$ 、 $-OC(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})C(O)_2R^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-OC(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)_2R^{20b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ 、 $-N(R^{20a})S(O)_2R^{20b}$ 、 $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ 、及び $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{b*} で置換されていてもよく；

R^{20*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{20a}$ 、 $-N(R^{20a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{20b}$ 、 $-C(O)_2R^{20a}$ 、 $-C(O)N(R^{20a})_2$ 、 $-S(O)R^{20b}$ 、 $-S(O)_2R^{20b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20a})_2$ 、 $-C(R^{20a})=N(R^{20a})$ 、及び $-C(R^{20a})=N(OR^{20a})$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{b*} で置換されていてもよく；

R^{20a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{b*} で置換されていてもよく；

R^{20b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルは、それぞれの出現において、炭素上で、1以上の R^b で独立して置換されていてもよく、そしてここで前記ヘテロシクリルのどの $-NH-$ 部分も、 R^{b*} で置換されていてもよく；

R^{30} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{30a}$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30b}$ 、 $-N(R^{30a})N(R^{30a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{30a})(OR^{30a})$ 、 $-O-N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{30b}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{30a})(OR^{30a})$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)_2R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-OC(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)_2R^{30b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30b}$ 、 $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ 、及び $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$ より独立して選択され；

R^{30*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{30b}$ 、 $-C(O)_2R^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-S(O)R^{30b}$ 、 $-S(O)_2R^{30b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ 、 $-C(R^{30a})=N(R^{30a})$ 、及び $-C(R^{30a})=N(OR^{30a})$ より独立して選択され；

R^{30a} は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{30b} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{40} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アル

10

20

30

40

50

ケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40b}$ 、 $-N(R^{40a})N(R^{40a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{40a})(OR^{40a})$ 、 $-O-N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{40a})(OR^{40a})$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)_2R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-OC(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40b}$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ 、及び $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より独立して選択され；

R^{40*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{40b}$ 、 $-C(O)_2R^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-S(O)R^{40b}$ 、 $-S(O)_2R^{40b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ 、 $-C(R^{40a})=N(R^{40a})$ 、及び $-C(R^{40a})=N(OR^{40a})$ より独立して選択され；

R^{40a} は、それぞれの出現において、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{40b} は、それぞれの出現において、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{50} は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{50a}$ 、 $-SR^{50a}$ 、 $-N(R^{50a})_2$ 、 $-N(R^{50a})C(O)R^{50b}$ 、 $-N(R^{50a})N(R^{50a})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{50a})(OR^{50a})$ 、 $-O-N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{50b}$ 、 $-C(O)_2R^{50a}$ 、 $-C(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)N(R^{50a})(OR^{50a})$ 、 $-OC(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-N(R^{50a})C(O)_2R^{50a}$ 、 $-N(R^{50a})C(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-OC(O)R^{50b}$ 、 $-S(O)R^{50b}$ 、 $-S(O)_2R^{50b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{50a})_2$ 、 $-N(R^{50a})S(O)_2R^{50b}$ 、 $-C(R^{50a})=N(R^{50a})$ 、及び $-C(R^{50a})=N(OR^{50a})$ より独立して選択され；

R^{50*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^{50a}$ 、 $-N(R^{50a})_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^{50b}$ 、 $-C(O)_2R^{50a}$ 、 $-C(O)N(R^{50a})_2$ 、 $-S(O)R^{50b}$ 、 $-S(O)_2R^{50b}$ 、 $-S(O)_2N(R^{50a})_2$ 、 $-C(R^{50a})=N(R^{50a})$ 、及び $-C(R^{50a})=N(OR^{50a})$ より独立して選択され；

R^{50a} は、それぞれの出現において、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{50b} は、それぞれの出現において、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；

R^b は、それぞれの出現において、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^m$ 、 $-SR^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m)C(O)R^n$ 、 $-N(R^m)N(R^m)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^m)-OR^m$ 、 $-O-N(R^m)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)N(R^m)(OR^m)$ 、 $-OC(O)N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m)C(O)_2R^m$ 、 $-N(R^m)C(O)N(R^m)_2$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m)S(O)_2R^n$ 、 $-C(R^m)=N(R^m)$ 、及び $-C(R^m)=N(OR^m)$ より独立して選択され；

R^{b*} は、それぞれの出現において、 $-CN$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-OR^m$ 、 $-N(R^m)_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)_2R^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)_2N(R^m)_2$ 、 $-N(R^m)S(O)_2R^n$ 、 $-C(R^m)=N(R^m)$ 、及び $-C(R^m)=N(OR^m)$ より独立して

10

20

30

40

50

選択され；

R^m は、それぞれの出現において、 H 、 C_{1-6} アルキル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択され；そして

R^n は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、カルボシクリル、及びヘテロシクリルより独立して選択される」の化合物、及びその医薬的に許容される塩に関する。

【0015】

本明細書において、 C_{x-y} アルキル、等のような用語において使用される接頭語の C_{x-y} （ここで x と y は整数である）は、その基に存在する炭素原子の数的範囲を示す；例えば、 C_{1-4} アルキルには、 C_1 アルキル（メチル）、 C_2 アルキル（エチル）、 C_3 アルキル（プロピル及びイソプロピル）、及び C_4 アルキル（ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、及び *t*-ブチル）が含まれる。

10

【0016】

アルキル—本明細書に使用するように、「アルキル」という用語は、特定数の炭素原子を有する、直鎖と分岐鎖の両方の飽和炭化水素残基を意味する。「プロピル」のような個別のアルキル基への言及は直鎖バージョンだけに特定されて、「イソプロピル」のような個別の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖バージョンだけに特定される。

【0017】

アルケニル—本明細書に使用するように、「アルケニル」という用語は、特定数の炭素原子を有して少なくとも1つの炭素—炭素二重結合を含有する、直鎖と分岐鎖の両方の飽和炭化水素残基を意味する。例えば、「 C_{2-6} アルケニル」には、限定されないが、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-4} アルケニル、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、及び5-ヘキセニルのような基が含まれる。

20

【0018】

アルキニル—本明細書に使用するように、「アルキニル」という用語は、特定数の炭素原子を有して少なくとも1つの炭素—炭素三重結合を含有する、直鎖と分岐鎖の両方の飽和炭化水素残基を意味する。例えば、「 C_{2-6} アルキニル」には、限定されないが、 C_{2-5} アルキニル、 C_{2-4} アルキニル、エチニル、2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、及び5-ヘキシニルのような基が含まれる。

30

【0019】

ハロ—本明細書に使用するように、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを意味する。1つの側面において、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、及びブロモを意味する場合がある。別の側面において、「ハロ」という用語は、フルオロ及びクロロを意味する場合がある。なお別の側面において、「ハロ」という用語は、フルオロを意味する場合がある。

【0020】

カルボシクリル—本明細書に使用するように、「カルボシクリル」という用語は、その中の1以上の $-CH_2-$ 基が対応数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよい3～12の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単環式又は二環式炭素環を意味する。「カルボシクリル」の具体例には、限定されないが、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、インダニル、ナフチル、オキソシクロペンチル、1-オキソインダニル、フェニル、及びテトラリニルが含まれる。

40

【0021】

3～6員カルボシクリル—1つの側面において、「カルボシクリル」は、「3～6員カルボシクリル」であり得る。本明細書に使用するように、「3～6員カルボシクリル」という用語は、その中の1以上の $-CH_2-$ 基が対応数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよい3～6の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単環式炭素環を意

50

味する。「3～6員カルボシクリル」の具体例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキソシクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、及びフェニルが含まれる。

【0022】

3～5員カルボシクリル—1つの側面において、「カルボシクリル」と「3～6員カルボシクリル」は、「3～5員カルボシクリル」であり得る。「3～5員カルボシクリル」という用語は、その中の1以上の $-CH_2-$ 基が対応数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよい3～5の環原子を含有する、飽和又は部分飽和の単環式炭素環を意味する。「3～5員カルボシクリル」の具体例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、オキソシクロペンチル、及びシクロペンテニルが含まれる。1つの側面において、

10

【0023】

縮合5若しくは6員炭素環—環Aのために、「縮合5若しくは6員炭素環」という用語は、その中の1以上の $-CH_2-$ 基が対応数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよい5又は6の環原子を含有する単環式炭素環を意味すると企図される。縮合5若しくは6員炭素環は、それが縮合している環（Eが炭素であるときはピリジンで、Eが窒素であるときはピリミジン）と2つの隣接炭素原子を共有して、二環式の環系を形成する。「縮合5若しくは6員炭素環」という用語の具体例には、縮合シクロペンタン、縮合シクロヘキサン、縮合ベンゼン、及び縮合オキソシクロペンタンが含まれる。ある側面において、「縮合5若しくは6員炭素環」は、縮合シクロペンタンを意味する場合がある。別の側面において、「縮合5若しくは6員炭素環」は、縮合ベンゼンを意味する場合がある。

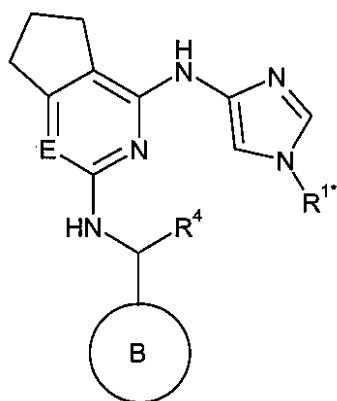
20

【0024】

例えば、環Aが未置換の縮合シクロペンタンである式(I)の態様は、以下の構造を有することになる：

【0025】

【化3】



30

【0026】

縮合5員炭素環—1つの側面において、「縮合5若しくは6員炭素環」は、「縮合5員炭素環」であり得る。「縮合5員炭素環」という用語は、その中の1以上の $-CH_2-$ 基が対応数の $-C(O)-$ 基で置き換えられていてもよい5つの環原子を含有する単環式炭素環を意味すると企図される。縮合5員炭素環は、それが縮合している環（Eが炭素であるときはピリジンで、Eが窒素であるときはピリミジン）と2つの隣接炭素原子を共有して、二環式の環系を形成する。「縮合5員炭素環」という用語の具体例には、縮合シクロペンタンと縮合オキソシクロペンタンが含まれる。

40

【0027】

ヘテロシクリル—本明細書に使用するように、「ヘテロシクリル」という用語は、その中の少なくとも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択されて、他に特定されなければ、炭素又は窒素で連結され得て、その中の $-CH_2-$ 基が $-C(O)-$ によって置き換えられていてもよい4～12の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単

50

環式又は二環式環を意味する。環イオウ原子は、酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。「ヘテロシクリル」という用語の具体例には、限定されないが、1, 3-ベンゾジオキサリル、3, 5-ジオキサピペリジニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-5-イル、オキサゾリル、2-オキサピロリジニル、2-オキソ-1, 3-チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジル、2H-ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、キノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオフエニル、ピリジン-N-オキシジル、及びキノリン-N-オキシジルが含まれる。

10

【0028】

4～6員ヘテロシクリル-「4～6員ヘテロシクリル」という用語は、その中の少なくとも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択されて、その中の-C₂H₂-基が-C(O)-基によって置き換えられていてもよい4～6の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単環式環を意味する。他に特定されなければ、「4～6員ヘテロシクリル」基は、炭素又は窒素で連結され得る。環窒素原子は、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。環イオウ原子は、酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。「4～6員ヘテロシクリル」の具体例には、アゼチジン-1-イル、ジオキシドテトラヒドロチオフエニル、2, 4-ジオキサイミダゾリジニル、3, 5-ジオキサピペリジニル、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソイミダゾリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、2-オキサピロリジニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、オキソ-1, 3-チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジル、2H-ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオフエニル、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、及びピリジン-N-オキシジルが含まれる。

20

【0029】

5若しくは6員ヘテロシクリル-1つの側面において、「ヘテロシクリル」と「4～6員ヘテロシクリル」は、「5若しくは6員ヘテロシクリル」であり得る。「5若しくは6員ヘテロシクリル」という用語は、その中の少なくとも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択されて、その中の-C₂H₂-基が-C(O)-基によって置き換えられていてもよい5又は6の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単環式環を意味する。他に特定されなければ、「5若しくは6員ヘテロシクリル」基は、炭素又は窒素で連結され得る。環窒素原子は、酸化されて、N-オキシドを形成してもよい。環イオウ原子は、酸化されて、S-オキシドを形成してもよい。「5若しくは6員ヘテロシクリル」の具体例には、ジオキシドテトラヒドロチオフエニル、2, 4-ジオキサイミダゾリジニル、3, 5-ジオキサピペリジニル、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキソイミダゾリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、2-オキサピロリジニル、2-オキソテトラヒドロフラニル、オキソ-1, 3-チアゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジル、2H-ピラニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、ピロリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、チオフエニル、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、及びピリジン-N-オキシジルが含まれる。

30

40

【0030】

6員ヘテロシクリル-1つの側面において、「ヘテロシクリル」、「4～6員ヘテロシクリル」、及び「5若しくは6員ヘテロシクリル」は、「6員ヘテロシクリル」であり得る。本明細書に使用するように、「6員ヘテロシクリル」という用語は、その中の少なく

50

とも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択されて、その中の $-CH_2-$ 基が $-C(O)-$ 基によって置き換えられていてもよい6の環原子を含有する、飽和、部分飽和、又は不飽和の単環式環を意味する。他に特定されなければ、「6員ヘテロシクリル」基は、炭素又は窒素で連結され得る。環窒素原子は、酸化されて、 N -オキシドを形成してもよい。環イオウ原子は、酸化されて、 S -オキシドを形成してもよい。「6員ヘテロシクリル」の具体例には、限定されないが、3, 5-ジオキソピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2H-ピラニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、及びピリミジニルが含まれる。

【0031】

5若しくは6員ヘテロアリール-1つの側面において、「ヘテロシクリル」、「4～6員ヘテロシクリル」、及び「5若しくは6員ヘテロシクリル」は、「5若しくは6員ヘテロアリール」であり得る。本明細書に使用するように、「5若しくは6員ヘテロアリール」という用語は、その中の少なくとも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択される5又は6の環原子を含有する、単環式、芳香族のヘテロシクリル環を意味すると企図される。他に特定されなければ、「5若しくは6員ヘテロアリール」基は、炭素又は窒素で連結され得る。環窒素原子は、酸化されて、 N -オキシドを形成してもよい。環イオウ原子は、酸化されて、 S -オキシドを形成してもよい。「5若しくは6員ヘテロアリール」の具体例には、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾール、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピロリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、及び4H-1, 2, 4-トリアゾリルが含まれる。

【0032】

6員ヘテロアリール-1つの側面において、「ヘテロシクリル」、「4～6員ヘテロシクリル」、「5若しくは6員ヘテロシクリル」、「6員ヘテロシクリル」、及び「5若しくは6員ヘテロアリール」は、「6員ヘテロアリール」であり得る。本明細書に使用するように、「6員ヘテロアリール」という用語は、6の環原子を含有する、単環式、芳香族のヘテロシクリル環を意味すると企図される。他に特定されなければ、「6員ヘテロアリール」基は、炭素又は窒素で連結され得る。環窒素原子は、酸化されて、 N -オキシドを形成してもよい。「6員ヘテロアリール」という用語の具体例には、限定されないが、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピリジニルが含まれる。

【0033】

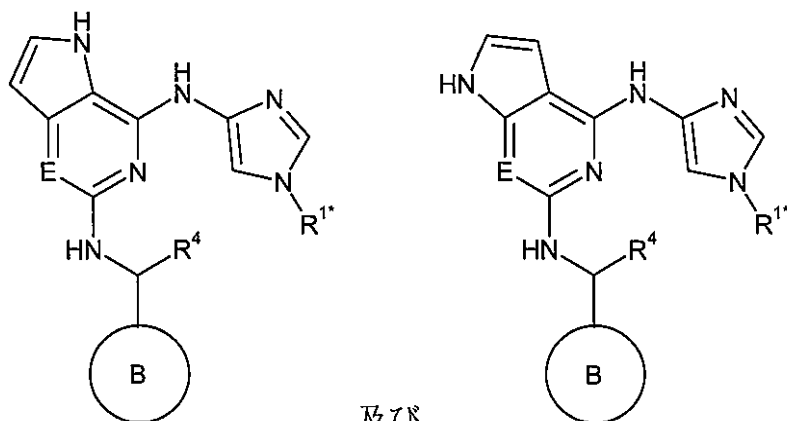
縮合5若しくは6員複素環-環Aのために、「縮合5若しくは6員複素環」という用語は、その中の少なくとも1つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択される5又は6の環原子を含有する、単環式環を意味すると企図される。この5若しくは6員複素環は、それが縮合している環（Eが炭素であるときはピリジンで、Eが窒素であるときはピリミジン）と2つの隣接炭素原子を共有して、二環式の環系を形成する。環イオウ原子は、酸化されて、 S -オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、酸化されて、 N -オキシドを形成してもよい。「縮合5若しくは6員複素環」という用語の具体例には、縮合フラン、縮合イミダゾール、縮合イソチアゾール、縮合イソオキサゾール、縮合モルホリン、縮合オキサジアゾール、縮合オキサゾール、2-オキソピロリジン、縮合ピペラジン、縮合ピペリジン、縮合ピラン、縮合ピラジン、縮合ピラゾール、縮合ピリダジン、縮合ピリジン、縮合ピリミジン、縮合ピロール、縮合ピロリジン、縮合テトラヒドロフラン、縮合テトラヒドロピラン、縮合チアゾール、縮合チオフェン、縮合チアジアゾール、及び縮合トリアゾールが含まれる。

【0034】

例えば、環Aが未置換縮合ピロールである式(I)の態様には、以下の構造が含まれよう：

【0035】

【化 4】



及び

【0036】

縮合 5 員複素環－1つの側面において、「縮合 5 若しくは 6 員複素環」は、「縮合 5 員複素環」であり得る。「縮合 5 員複素環」という用語は、その中の少なくとも 1 つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択される 5 の環原子を含有する、単環式環を意味すると企図される。この 5 員複素環は、それが縮合している環（E が炭素であるときはピリジンで、E が窒素であるときはピリミジン）と 2 つの炭素原子を共有して、二環式の環系を形成する。環イオウ原子は、酸化されて、S－オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、酸化されて、N－オキシドを形成してもよい。「縮合 5 員複素環」という用語の具体例には、縮合フラン、縮合イミダゾール、縮合イソチアゾール、縮合イソオキサゾール、縮合オキサジアゾール、縮合オキサゾール、2－オキソピロリジン、縮合ピラゾール、縮合ピロール、縮合ピロリジン、縮合テトラヒドロフラン、縮合チアゾール、縮合チオフェン、縮合チアジアゾール、及び縮合トリアゾールが含まれる。

【0037】

縮合 6 員複素環－1つの側面において、「縮合 5 若しくは 6 員複素環」は、「縮合 6 員複素環」であり得る。「縮合 6 員複素環」という用語は、その中の少なくとも 1 つの環原子が窒素、イオウ、及び酸素より選択される 6 の環原子を含有する、単環式環を意味すると企図される。この 6 員複素環は、それが縮合している環（E が炭素であるときはピリジンで、E が窒素であるときはピリミジン）と 2 つの炭素原子を共有して、二環式の環系を形成する。環イオウ原子は、酸化されて、S－オキシドを形成してもよい。環窒素原子は、酸化されて、N－オキシドを形成してもよい。「縮合 5 員複素環」という用語の具体例には、縮合ピラジンと縮合ピリジンが含まれる。

【0038】

特別な R 基（例、 R^{1a} 、 R^{10} 、等）が式（I）の化合物に 1 回より多く存在する場合、R 基についてのそれぞれの選択は、どの他の出現でも、あらゆる選択物のそれぞれの出現に無関係であると企図される。例えば、 $-N(R)_2$ 基には、1) 両方の R 置換基が、例えば C_{1-6} アルキルであるもののよう、両方の R 置換基が同じである $-N(R)_2$ 基と、2) 一方の R 置換基が、例えば H であり、他方の R 置換基が、例えばカルボシ

【0039】

特に述べなければ、基の結合原子は、その基のどの好適な原子でもよい；例えば、プロピルには、プロプー 1－イルとプロプー 2－イルが含まれる。

有効量－本明細書に使用されるように、「有効量」という句は、治療すべき症状及び／又は状態を有意かつ陽性に変化させる（例えば、陽性の臨床応答をもたらす）のに十分である化合物又は組成物の量を意味する。医薬組成物における使用のための有効成分の有効量は、治療される特別な状態、その状態の重症度、治療の期間、併用療法の特質、利用される特別な有効成分（複数）、利用される特別な医薬的に許容される賦形剤（複数）／担

10

20

30

40

50

体（複数）、及び担当医の知識及び熟練の範囲内にある類似の要因に伴って変動するものである。

【0040】

特に、癌の治療に使用の式（I）の化合物の有効量は、ヒトのような温血動物において、癌及び骨髄増殖性疾患の症状を症候的に緩和する、癌及び骨髄増殖性疾患の進行を遅らせる、又は癌及び骨髄増殖性疾患の症状がある患者において、悪化するリスクを低下させるのに十分な量である。

【0041】

脱離基—本明細書に使用されるように、「脱離基」という句は、アミン求核体、及びアルコール求核体、又はチオール求核体のような求核体によって容易に置換可能な基を意味すると企図される。好適な脱離基の例には、クロロ及びブロモのようなハロと、メタンスルホニルオキシ及びトルエン-4-スルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基が含まれる。

【0042】

置換されていてもよい（optionally substituted）—本明細書に使用されるように、「置換されていてもよい」という句は、その置換が任意選択であり、それ故に、指定基が置換されているか又は未置換であるかのいずれも可能であることを示す。置換が所望される場合は、指定基上の任意数の水素が示される置換基からの選択物で置き換えられてよい。但し、特別な置換基上の原子の正常な結合価を超えず、その置換が安定な化合物をもたらすものとする。

【0043】

1つの側面において、特別な基が「1以上の」置換基で置換されていてもよいと表記される場合、その特別な基は、未置換であってよい。別の側面において、特別な基は、1つの置換基を担ってよい。別の側面において、特別な置換基は、2つの置換基を担ってよい。なお別の側面において、特別な基は、3つの置換基を担ってよい。なお別の側面において、特別な基は、4つの置換基を担ってよい。さらなる側面において、特別な基は、1又は2の置換基を担ってよい。なおさらなる側面において、特別な基は、未置換であっても、1又は2の置換基を担ってもよい。

【0044】

医薬的に許容される—本明細書に使用されるように、「医薬的に許容される」という句は、妥当な利益／リスク比と釣り合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題又は合併症を伴うことなく、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触する使用に適している、化合物、材料、組成物、及び／又は剤形に言及する。

【0045】

保護基—本明細書に使用されるように、「保護基」という用語は、選択される反応基（カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、及びメルカプト基のような）が望まれない反応を受けることを防ぐために使用される基を意味すると企図される。

【0046】

ヒドロキシ基に適した保護基の具体例には、限定されないが、アシル基；アセチルのようなアルカノイル基；ベンゾイルのようなアロイル基；トリメチルシリルのようなシリル基；及び、ベンジルのようなアリールメチル基が含まれる。上記ヒドロキシ保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて変化する。従って、例えば、アルカノイルのようなアシル基、又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又はナトリウムのような好適な塩基での加水分解によって外してよい。あるいは、トリメチルシリルのようなシリル基は、例えば、フッ化物によるか又は酸水溶液によって外してよく；又は、ベンジル基のようなアリールメチル基は、例えば、パラジウム担持カーボンのような触媒の存在下の水素化により外してよい。

【0047】

アミノ基に適した保護基の具体例には、限定されないが、アシル基；アセチルのようなアルカノイル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びtert-ブトキシカルボニ

ルのようなアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニルのようなアリールメトキシカルボニル基；及び、ベンゾイルのようなアロイル基が含まれる。上記アミノ保護基の脱保護条件は、必然的に、保護基の選択に応じて変化する。従って、例えば、アルカノイル又はアルコキシカルボニル基のようなアシル基、又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又はナトリウムのような好適な塩基での加水分解によって外してよい。あるいは、*tert*-ブトキシカルボニル基のようなアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、又はトリフルオロ酢酸のような好適な酸での処理により外してよく、ベンジルオキシカルボニル基のようなアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム担持カーボンのような触媒上での水素化により、又はルイス酸、例えば三塩化ホウ素での処理により外してよい。一級アミノ基に適した代替の保護基は、例えばフタロイル基であり、これは、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン又は2-ヒドロキシエチルアミンでの、又はヒドラジンでの処理により外してよい。アミンに適した別の保護基は、例えば、テトラヒドロフランのような環状エーテルであり、これは、トリフルオロ酢酸のような好適な酸での処理により外してよい。

10

【0048】

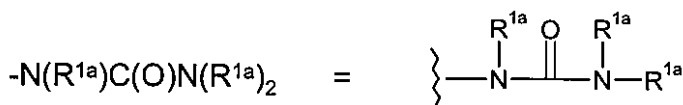
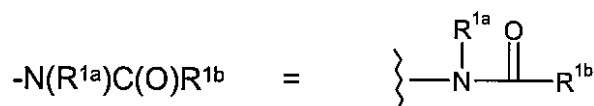
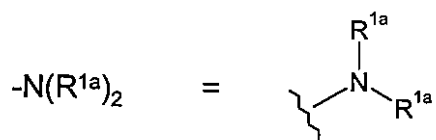
保護基は、化学の技術分野でよく知られた慣用の技術を使用して、合成中のどの簡便な段階でも外してよく、また、それらは、後の反応工程又は後処理の間に外してよい。

例示の目的で置換基 R^1 に関連すると、以下の置換基の定義は、表記の構造を有する：

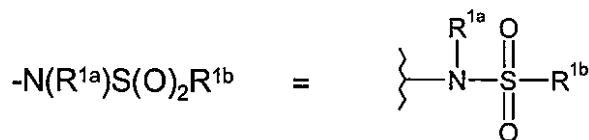
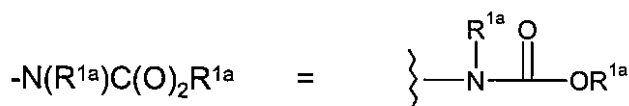
【0049】

【化5】

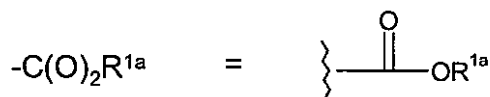
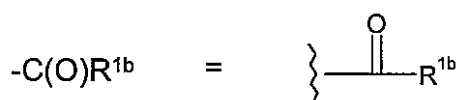
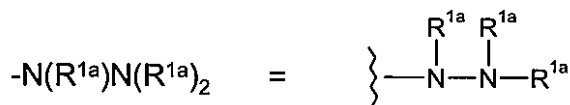
20



30



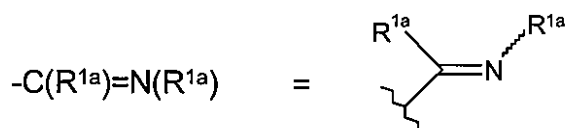
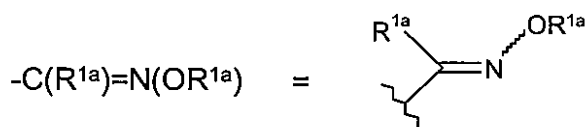
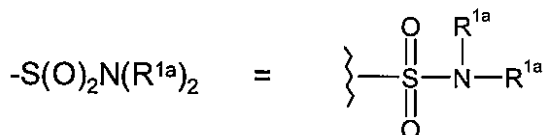
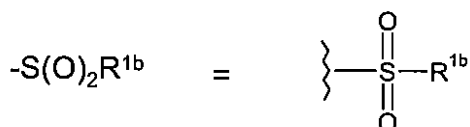
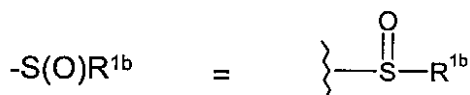
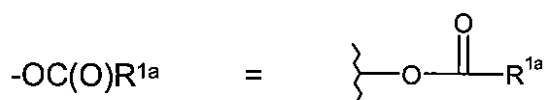
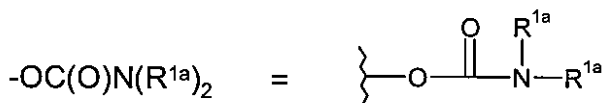
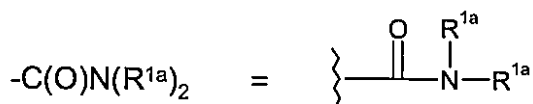
40



50

【 0 0 5 0 】

【 化 6 】



【 0 0 5 1 】

本明細書において多くの例で考察する化合物は、ACD/Labs（登録商標）による ACD/Name（ACD/Labs リリース：10.00，製品バージョン10.04（Build 18136，2007年3月22日）で命名及び／又は確認した。

【 0 0 5 2 】

式（I）の化合物は、安定した医薬的に許容される酸又は塩基の塩を生成してよく、そしてそのような場合は、塩としての化合物の投与が適正であり得る。酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、コリン、クエン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、ジエチレンジアミン、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、メグルミン、2-ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、スルファニル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシラート（p-トルエンスルホン酸塩）、トリフルオロ酢酸塩、及びウンデカン酸塩が含まれる。塩基性塩の例には、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウム

10

20

30

40

50

、及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩；アルミニウム、カルシウム、及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン塩及びN-メチル-D-グルカミンのような有機塩基との塩；並びに、アルギニン、リジン、オルニチン、等のようなアミノ酸との塩が含まれる。また、塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化メチル、エチル、プロピル及びブチルのようなハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、ジアミルのような硫酸ジアルキル；ハロゲン化デシル、ラウリル、ミリスチル、及びステアリルのような長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルのようなハロゲン化アリアルアルキル、他といった薬剤で四級化してよい。無毒の生理学的に許容される塩が好ましいが、生成物を単離又は精製する場合のように、他の塩が有益である場合もある。

【0053】

10

この塩は、生成物の遊離塩基型を、その塩が溶けない溶媒又は媒体において、又は水のような溶媒において、適正な酸の1以上の当量と反応させて、これを真空で除去すること、又は凍結乾燥させること、又は好適なイオン交換樹脂上で既存の塩のアニオンを別のアニオンと交換することといった、慣用の手段によって生成してよい。

【0054】

式(I)の化合物は、1以上のキラル中心及び／又は幾何異性中心(E及びZ-異性体)を有して、本発明には、そのようなすべての光学異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体が含まれると理解されたい。さらに本発明は、式(I)の化合物のありとあらゆる互変異性型に関する。

【0055】

20

また、式(I)のある化合物は、非溶媒和型だけでなく、例えば、水和型のような溶媒和型でも存在し得ると理解されたい。本発明には、そのようなすべての溶媒和型が含まれると理解されたい。

【0056】

本発明の追加の態様は、以下の通りである。これらの追加の態様は、式(I)の化合物とその医薬的に許容される塩に関する。そのような特定の置換基は、上記又は下記に明確化される定義、特許請求項、又は態様のいずれでも適宜使用してよい。

【0057】

環A

1つの側面において、環Aは、縮合5若しくは6員複素環と縮合5若しくは6員炭素環より選択され、ここで前記縮合5若しくは6員複素環と縮合5若しくは6員炭素環は、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5若しくは6員複素環どの-NH-部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

30

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5若しくは6員ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキルと3～5員カルボシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、及び3～5員カルボシクリルより独立して選択され；そして

40

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロ及び-OHより独立して選択される。

【0058】

別の側面において、環Aは、縮合5若しくは6員複素環であり、ここで前記縮合5若しくは6員複素環は、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5若しくは6員複素環のどの-NH-部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5若しくは6員ヘテロシクリル、及び $-N(R^{2a})_2$ より選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、 C_{1-6} アルキルと3～5員カルボシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6}

50

—₆ アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、Hと3～5員カルボシクリルより独立して選択され；そして

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと—OHより独立して選択される。

【0059】

なお別の側面において、環Aは、縮合5員複素環と縮合5員炭素環より選択され、ここで前記縮合5員複素環と縮合5員炭素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5員複素環のどの—NH—部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、—S(O)₂ R^{2b} であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；そして

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0060】

なお別の側面において、環Aは、縮合6員複素環であり、ここで前記縮合6員複素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5 若しくは6員ヘテロシクリル、—OH、及び—N(R^{2a})₂ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、それぞれの出現において、炭素上で、1 以上の R^{20} で独立して置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、Hと3～5員カルボシクリルより独立して選択され；そして

R^{20} は、ハロである。

【0061】

さらなる側面において、環Aは、縮合5員複素環であり、ここで前記縮合5員複素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5員複素環のどの—NH—部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、ハロで置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキルと3～5員カルボシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、炭素上で、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと—OHより独立して選択される。

【0062】

なおさらなる側面において、環Aは、縮合5員複素環であり、ここで前記縮合5員複素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合5員複素環のどの—NH—部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、—S(O)₂ R^{2b} であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；そして

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0063】

なおさらなる側面において、環Aは、縮合5若しくは6員炭素環であり、ここで前記縮合5若しくは6員炭素環は、1 以上の R^2 で置換されていてもよく；

R^2 は、—OR^{2a} であり；

R^{2a} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0064】

1つの側面において、環Aは、縮合ピラゾール、縮合ピリジン、縮合ピロール、縮合チ

10

20

30

40

50

アゾール、及び縮合チオフェンより選択され、ここで前記縮合ピラゾール、縮合ピリジン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンは、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく；そしてここで前記縮合ピロールと縮合ピラゾールの $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、モルホリン-4-イル、 $-OH$ 、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、それぞれの出現において、ハロで置換されていてもよく；

R^{2*} は、 C_{1-6} アルキルと3～5員カルボシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、Hと3～5員カルボシクリルより独立して選択され；

10

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと $-OH$ より独立して選択される。

【0065】

別の側面において、環Aは、縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンより選択され、ここで前記縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンは、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合ピロールの $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；そして

20

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0066】

なお別の側面において、環Aは、縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンより選択され、ここで前記縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンは、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合ピロールの $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

R^2 は、メチルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；そして

30

R^{20} は、メチルである。

【0067】

それが縮合するピリミジンと一緒に環Aと、E

1つの側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペント[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン、チエノ[2,3-d]ピリミジン、及びチエノ[3,2-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し、ここで前記6,7-ジヒドロ-5H-シクロペント[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン、チエノ[2,3-d]ピリミジン、チエノ[3,2-d]ピリミジンは、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジンと7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンのどの $-NH-$ 部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

40

Eは、Nであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

50

【0068】

別の側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、及びチエノ[3, 2-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し、ここで前記6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[3, 2-d]ピリミジンは、炭素上で、1以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンと7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンのどの-NH-部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

10

Eは、Nであり；

R^2 は、メチルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{20} は、メチルである。

【0069】

なお別の側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、7-メトキシキナゾリン、9-メチル-9H-プリン、6-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エタノール、ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 4-d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、及び6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；そして

20

Eは、Nである。

【0070】

なお別の側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、9-メチル-9H-プリン、6-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エタノール、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、及び6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；そして

30

Eは、Nである。

【0071】

さらなる側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、2-メチル[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、及びチエノ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；そして

40

Eは、Nである。

【0072】

なおさらなる側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、9-メチル-9H-プリンと7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成

50

し；そして

Eは、Nである。

【0073】

環 B

1つの側面において、環 Bは、6員ヘテロアリールであり、ここで前記6員ヘテロアリールは、1以上のR⁵で置換されていてもよく；そして

R⁵は、ハロである。

【0074】

別の側面において、環 Bは、6員ヘテロアリールであり、ここで前記6員ヘテロアリールは、少なくとも1つのR⁵で置換され；そして

R⁵は、ハロである。

【0075】

なお別の側面において、環 Bは、ピリジニル及びピリミジニルより選択され、ここで前記ピリジニル及びピリミジニルは、1以上のR⁵で置換されていてもよく；そして

R⁵は、ハロである。

【0076】

なお別の側面において、環 Bは、ピリミジニルであり、ここで前記ピリミジニルは、1以上のR⁵で置換されていてもよく；そして

R⁵は、ハロである。

【0077】

さらなる側面において、環 Bは、ピリミジニルであり、ここで前記ピリミジニルは、少なくとも1つのR⁵で置換され；そして

R⁵は、ハロである。

【0078】

なおさらなる側面において、環 Bは、ピリミジン-2-イルであり、ここで前記ピリミジン-2-イルは、1以上のR⁵で置換されていてもよく；そして

R⁵は、フルオロである。

【0079】

なおさらなる側面において、環 Bは、ピリミジン-2-イルであり、ここで前記ピリミジン-2-イルは、少なくとも1つのR⁵で置換され；そして

R⁵は、フルオロである。

【0080】

1つの側面において、環 Bは、3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イルと5-フルオロピリミジン-2-イルより選択される。

別の側面において、環 Bは、5-フルオロピリミジン-2-イルである。

【0081】

E

1つの側面において、Eは、Nである。

R¹*

1つの側面において、R¹*は、C₁₋₆アルキルである。

【0082】

別の側面において、R¹*は、メチルである。

R⁴

1つの側面において、R⁴は、C₁₋₆アルキルであり、ここで前記C₁₋₆アルキルは、1以上のR⁴⁰で置換されていてもよく；

R⁴⁰は、-OR^{40a}であり；そして

R^{40a}は、C₁₋₆アルキルである。

【0083】

別の側面において、R⁴は、C₁₋₆アルキルである。

なお別の側面において、R⁴は、メチルとメトキシメチルより選択される。

10

20

30

40

50

なお別の側面において、 R^4 は、メチルである。

【0084】

環 A、環 B、E、 R^{1*} 、及び R^4

1つの側面において、環 A は、縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環より選択され、ここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環のどの $-NH-$ 部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 6 員ヘテロアリールは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^{1*} は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキルと 3～5 員カルボシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、及び 3～5 員カルボシクリルより独立して選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルであり、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{40} で置換されていてもよく；

R^5 は、ハロであり；

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと $-OH$ より独立して選択され；

R^{40} は、 $-OR^{40a}$ であり；そして

R^{40a} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0085】

別の側面において、環 A は、縮合 5 員炭素環と縮合 5 員複素環より選択され、ここで前記縮合 5 員炭素環と縮合 5 員複素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合 5 員複素環のどの $-NH-$ 部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、6 員ヘテロアリールであり、ここで前記 6 員ヘテロアリールは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^{1*} は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、ハロであり；そして

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0086】

なお別の側面において、環 A は、縮合ピラゾール、縮合ピリジン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンより選択され、ここで前記縮合ピラゾール、縮合ピリジン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンは、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく；そしてここで前記縮合ピロールと縮合ピラゾールの $-NH-$ 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、ピリジニルとピリミジニルより選択され、ここで前記ピリジニルとピリミジニルは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^{1*} は、メチルであり；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、モルホリン-4-イル、
-OH、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、
それぞれの出現において、ハロで置換されていてもよく；

R^{2*} は、 C_{1-6} アルキルと 3～5 員カルボシクリルより選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H と 3～5 員カルボシクリルより独立して選択され；

R^{4*} は、 C_{1-6} アルキルであり、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{40} で置換されていてもよく；

R^5 は、ハロであり；

R^{40} は、 C_{1-6} アルキルであり；そして

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと -OH より独立して選択される。

【0087】

なお別の側面において、環 A は、縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンより選択され、ここで前記縮合シクロペンタン、縮合ピロール、縮合チアゾール、及び縮合チオフェンは、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合ピロールの -NH- 部分は、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、ピリミジニルであり、ここで前記ピリミジニルは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^{1*} は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2 R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^5 は、ハロであり；そして

R^{20} は、 C_{1-6} アルキルである。

【0088】

なお別の側面において、環 A は、それが縮合するピリミジンと一緒に、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、及びチエノ[3, 2-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し、ここで前記 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[3, 2-d]ピリミジンは、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記 5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジンと 7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンのどの -NH- 部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、ピリミジン-2-イルであり、ここで前記ピリミジン-2-イルは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^2 は、メチルであり；

R^{2*} は、 $-S(O)_2 R^{2b}$ であり；

R^{2b} は、フェニルであり、ここで前記フェニルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^4 は、メチルであり；

R^5 は、フルオロであり；

R^{20} は、メチルである。

【0089】

なおさらなる側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、2-メチル[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン、7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、及びチエノ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；

環Bは、5-フルオロピリミジン-2-イルであり；

Eは、Nであり；

R^{1*}は、メチルであり；そして

R⁴は、メチルである。

10

【0090】

なおさらなる側面において、環Aは、それが縮合するピリミジンと一緒に、7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン、1-エチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン、7-メトキシキナゾリン、9-メチル-9H-プリン、6-メチル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、7-メチルチエノ[3, 2-d]ピリミジン、2-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エタノール、ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 4-d]ピリミジン、5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、チエノ[2, 3-d]ピリミジン、及び6-(トリフルオロメチル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジンより選択されるメンバーを形成し；そして

20

環Bは、3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イルと5-フルオロピリミジン-2-イルより選択され；

Eは、Nであり；

R^{1*}は、メチルであり；そして

R⁴は、メチルとメトキシメチルより選択される。

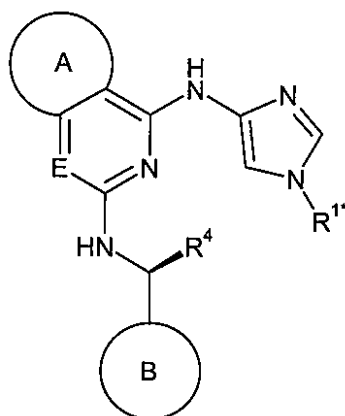
【0091】

1つの側面において、式(I)の化合物は、式(Ia)：

30

【0092】

【化7】



式 (Ia)

40

【0093】

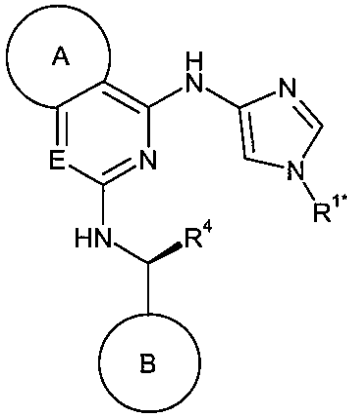
[式中、環A、環B、E、R^{1*}、及びR⁴は、上記に定義される通りである]の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。

別の側面において、式(I)の化合物は、式(Ia)：

【0094】

50

【化 8】



式 (Ia)

【0095】

[式中:]

環 A は、縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環より選択され、ここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環と縮合 5 若しくは 6 員炭素環は、炭素上で、1 以上の R^2 で置換されていてもよく、そしてここで前記縮合 5 若しくは 6 員複素環のどの $-NH-$ 部分も、 R^{2*} で置換されていてもよく；

環 B は、6 員ヘテロアリアルであり、ここで前記 6 員ヘテロアリアルは、1 以上の R^5 で置換されていてもよく；

E は、N であり；

R^{1*} は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は、それぞれの出現において、ハロ、 C_{1-6} アルキル、5 若しくは 6 員ヘテロシクリル、 $-OR^{2a}$ 、及び $-N(R^{2a})_2$ より独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2*} は、それぞれの出現において、 C_{1-6} アルキルと 3～5 員カルボシクリルより独立して選択され、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{20} で置換されていてもよく；

R^{2a} は、それぞれの出現において、H、 C_{1-6} アルキル、及び 3～5 員カルボシクリルより独立して選択され；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルであり、ここで前記 C_{1-6} アルキルは、1 以上の R^{40} で置換されていてもよく；

R^5 は、ハロであり；

R^{20} は、それぞれの出現において、ハロと $-OH$ より独立して選択され；

R^{40} は、 $-OR^{40a}$ であり；そして

R^{40a} は、 C_{1-6} アルキルである」の化合物、又はその医薬的に許容される塩である。 1 つの側面において：

$N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N^4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；$

$N^2 - [(1R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N^4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；$

$N^2 - [(1S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 7 - メチル - N^4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン；$

$N^2 - [(1R) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 7 - メチル - N^4 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン$

10

20

30

40

50

ン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^5 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 2-メチル- N^7 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-5, 7-ジアミン;

N^5 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 2-メチル- N^7 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-5, 7-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

1-エチル- N^6 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン;

1-エチル- N^6 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) プテリジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) プテリジン-2, 4-ジアミン;

N^6 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 1-メチル- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン;

N^6 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 1-メチル- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン;

10

20

30

40

50

$N^6 - [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-4, 6-ジアミン;

$N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル})$ ピリド[2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル})$ ピリド[2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^6 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) - 2\text{-メトキシエチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-4, 6-ジアミン; 10

$N^6 - [(1R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) - 2\text{-メトキシエチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-4, 6-ジアミン;

$N^6 - [(1S) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-4, 6-ジアミン;

$N^6 - [(1R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - 1\text{-メチル} - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-4, 6-ジアミン; 20

$2 - (6 - \{ [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] \text{アミノ} \} - 4 - [(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{アミノ}] - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-1-イル) エタノール;

$2 - (6 - \{ [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] \text{アミノ} \} - 4 - [(1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{アミノ}] - 1H\text{-ピラゾロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-1-イル) エタノール;

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル})$ ピリド[2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン; 30

$N^2 - [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル})$ ピリド[2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロピリド}[4, 3-d]$ ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 5, 6, 7, 8\text{-テトラヒドロピリド}[4, 3-d]$ ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 6, 7\text{-ジヒドロ-5H-ピロロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-2, 4-ジアミン; 40

$N^2 - [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 6, 7\text{-ジヒドロ-5H-ピロロ}[3, 4-d]$ ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 7H\text{-ピロロ}[2, 3-d]$ ピリミジン-2, 4-ジアミン;

$N^2 - [(1R) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 6 - (\text{トリフルオロメチル}) - 7H\text{-ピロ}$ 50

ロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d]
ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d]
ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル)
スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル)
スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

7 - (2-フルオロエチル) - N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

7 - (2-フルオロエチル) - N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 7-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d]
ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 7-メチル
- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d]
ピリミジン-2, 4-ジアミン;

7-シクロプロピル - N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

7-シクロプロピル - N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-メトキシピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-メトキシピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メトキ

10

20

30

40

50

シ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メトキシ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メトキシ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-メトキシ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 7-メトキシ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 7-メトキシ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-フルオロ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 6-フルオロ- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7- (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン;

2 - { [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール;

2 - { [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール;

2 - { [(1S) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール;

2 - { [(1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリミジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール;

N^7 - シクロプロピル- N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4, 7-トリアミン;

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

7-クロロ-N²-[(1R)-1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリ

ミジン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^2 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン;

N^6 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン; 及び

N^6 - [(1R) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミンより選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0096】

有用性

式(I)の化合物は、JAKチロシンキナーゼ、特にJAK2ファミリーの阻害への有用性を有する。式(I)の化合物は、追加的に、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌の治療への有用性を有する。治療の方法は、多様な骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌関連プロセスに関与している、チロシンキナーゼ活性、特にJAKファミリー活性、そしてより特別にはJAK2活性に標的指向する。チロシンキナーゼ、特にJAKファミリー、そしてより特別にはJAK2の阻害剤は、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病、及び好酸球増加症候群のような骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び乳房、卵巣、肺、結腸、前立腺、又は他の組織の癌腫、並びに白血病、骨髄腫、及びリンパ腫、中枢及び末梢神経系の腫瘍、そしてメラノーマ、線維肉腫、及び骨肉腫のような他の腫瘍型といった新生物疾患に対して有効であることが期待される。チロシンキナーゼ阻害剤、特にJAKファミリー阻害剤、そしてより特別にはJAK2阻害剤はまた、限定されないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経系疾患、及び心臓血管系疾患が含まれる、他の増殖性疾患の治療に有用であることが期待される。

20

【0097】

式(I)の化合物は、下記に記載のJAK2アッセイ(方法1~3)によって決定されるように、チロシンキナーゼ、特にJAKファミリー、そしてより特別にはJAK2を阻害することが示されている。

30

【0098】

式(I)の化合物はまた、チロシンキナーゼ、特にJAKファミリー、そしてより特別にはJAK2を阻害する、潜在的な医薬品の能力を判定するときの標準品及び試薬としても有用であるはずである。これらは、本発明の化合物を含んでなる市販キットにおいて提供されよう。

【0099】

式(I)の化合物の薬理学的特性は、構造の変化に伴って変動する可能性があるが、式(I)の典型的な化合物は、概して、JAK阻害活性を10 μ M未満のレベルでのIC₅₀濃度(50%阻害を達成する濃度)又は用量で保有すると考えられる。

40

【0100】

方法1

JAK2キナーゼ活性は、増幅ルミネッセンス近接アッセイ(Alphascreen)技術(パーキンエルマー、549 Albany Street, マサチューセッツ州ボストン)を使用して、一般的なポリペプチド基質内の合成チロシン残基をリン酸化するキナーゼの能力を測定することによって定量することができる。

【0101】

JAK2キナーゼ活性を測定するには、市販の精製酵素を使用してよい。この酵素は、Sf21細胞(Upstate Biotechnology, マサチューセッツ州)中でバキュロウイルスによって発現される、C末端His6タグ付き、組換えヒトJAK2、アミノ酸808~終

50

端 (Genbank 登録番号: NM004972) であってよい。ビオチニル化基質とアデノシン三リン酸 (ATP) とこのキナーゼの室温で 60 分間のインキュベーションの後で、30 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の添加によって、このキナーゼ反応を止めることができる。この反応は、384 ウェルマイクロタイタープレートにおいて実施し得て、反応産物は、ストレプトタビジンコート化ドナービーズ (Donor Beads) とホスホチロシン特異抗体コート化アクセプタビーズ (Acceptor Beads) を添加して、室温で一晩のインキュベーション後に EnVision Multilabel Plate Reader を使用して検出し得る。「Tween 20」は、ICI Americas 社の登録商標である。

【0102】

【表 1】

10

JAK2 Hu Phos AScrn CRIC₅₀ ENZ 5PT JAK2 AS1 JAK2 平均 IC₅₀ (μM) アッセイ

ペプチド基質	TYK2 (Tyr 1054/1055 ビオチニル化ペプチド) Cell Signaling Technology #2200B. 402 μM ストック
ATP Km	30 μM
アッセイ条件	150pM JAK2 酵素, 5mM ATP, 80nM Tyk2, 10mM MgCl ₂ , 50mM Hepes 緩衝液 (pH 7.5), 1mM DTT, 0.025% Tween20
インキュベーション	60分、室温
終結/検出条件	6.3mM HEPES, 30 mM EDTA, 525 μg/ml BSA, 40 mM NaCl, 0.007% Triton® X-100, 12 ng/ml のドナービーズ、12 ng/ml のアクセプタビーズ
検出 インキュベーション	一晩、室温
蛍光計設定	励起 = 680 nm 放射 = 570 nm 励起時間 = 180 ms 全測定時間=550 ms

20

30

【0103】

方法 2

Janus キナーゼ 2 (JAK2) 活性はまた、リン酸化基質と非リン酸化基質の蛍光を測定してレシオメトリック (ratiometric) 比を計算して代謝回転率を決定する、Caliper LC3000 リーダー (Caliper, マサチューセッツ州ホプキントン) での移動度シフトアッセイを使用して、ポリペプチド基質内のチロシン残基をリン酸化するキナーゼの能力を測定することによって定量した。

40

【0104】

JAK2 キナーゼ活性を測定するために、自前で精製した酵素を使用した。この酵素は、昆虫細胞において発現される、N 末端 GST タグ付き、組換え、ヒト JAK2 (アミノ酸 831~1132, PLAZA データベース, pAZB0359) であった。FAM 標識 SRCtide 基質、アデノシン三リン酸 (ATP)、及び MgCl₂ とこのキナーゼの室温で 90 分間のインキュベーションの後で、36 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の添加によって、このキナーゼ反応を止めた。この反応は、384 ウェルマイクロタイタープレートにおいて実施して、反応産物は、Caliper LC3000 リーダ

50

ーを使用して検出した。

【0105】

【表2】

ペプチド基質	SRctide (5FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH ₂) (Anaspec, カリフォルニア州サンホセ)
ATP Km	10 μ M
アッセイ条件	0.3nM JAK2 酵素, 5mM ATP, 1.5 μ M SRctide, 10mM MgCl ₂ , 50mM HEPES 緩衝液 (pH 7.3), 1mM DTT, 0.01% Tween 20, 50 μ g/ml BSA
インキュベーション	90 分、室温
終結/検出条件	65mM HEPES, 36mM EDTA, 0.2% Coatin Reagent 3 (Caliper, マサチューセッツ州ホプキントン), 0.003% Tween 20
Caliper LC3000 設定	-1.7 PSI, -2000 V 下流電圧, -400 V 上流電圧, 0.2 秒 試料注入(sip)時間、45 秒 注入後時間、10% レーザー強度

10

20

【0106】

方法3

ビオチニル化 Tyk (Ty r 1 0 4 / 1 0 5 5) 基質 (Cell Signaling Technology, マサチューセッツ州、カタログ番号 2 2 0 0 B) のリン酸化を測定する、増幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ (ALPHA) (パーキンエルマー、マサチューセッツ州) を使用して、精製 C 末端 His 6 タグ付きヒト JAK2 キナーゼの活性を in vitro で 30
定量した。市販の JAK2 (アミノ酸 8 0 8 ~ 終端、Genbank 登録番号: NM004972, Upstate Biotechnology, マサチューセッツ州、カタログ 1 4 - 6 4 0) を Sf 2 1 細胞においてバキュロウイルスによって発現させて、Ni²⁺ / NTA アガロースによってアフィニティー精製した。

【0107】

目的の化合物の存在及び非存在下での Tyk 基質のリン酸化を定量した。簡潔に言えば、1.2x 緩衝液中の 1.44 nM JAK2、192 nM Tyk、及び 12 mM ATP からなる酵素/基質/アデノシン三リン酸 (ATP) ミックスの 5 μ l を 2 μ l の化合物と 25 °C で 20 分間プレインキュベートした。1.2x 緩衝液中 24 mM MgCl₂ からなるメタル (Metal) ミックスの 5 μ l で反応を開始させて、25 °C で 90 分間イン 40
キュベートして、20 mM HEPES、102 mM エチレンジアミン四酢酸、1.65 mg/ml BSA、136 mM NaCl、40 μ g/ml ストレプトタビジンダービーズ (パーキンエルマー、マサチューセッツ州、カタログ番号: 6760002)、及び 40 μ g/ml ホスホチロシン特異抗体コート化アクセプタビーズ (パーキンエルマー、マサチューセッツ州、カタログ番号: 6760620) からなる検出ミックスの 5 μ l の添加によって反応を止めた。プレートを暗所において 25 °C で 18 時間インキュベートした。EnVision プレートリーダー (パーキンエルマー、マサチューセッツ州) 680 nm 励起、520 ~ 620 nm 発光によって、リン酸化した基質を検出した。Excel Fit (マイクロソフト) を使用して、データをグラフ化して IC₅₀ を計算した。

40

【0108】

50

式 (I) の化合物の薬理学的特性は、構造の変化に伴って変動する可能性があるが、式 (I) の典型的な化合物は、概して、JAK阻害活性を $10\text{ }\mu\text{M}$ 未満のレベルでの IC_{50} 濃度 (50%阻害を達成する濃度) 又は用量で保有すると考えられる。

【0109】

上記に記載の *in vitro* アッセイ (方法1～3) に基づいたアッセイで試験するとき、以下の実施例のJAK阻害活性を表1に示す IC_{50} (μM) で測定した。ハイフンは、その特別な化合物について IC_{50} 測定値を提供しないことを示すのであって、その特別な化合物が IC_{50} 活性を保有しないと含意するものではない。

【0110】

【表 3 - 1】

実施例	アッセイ (方法 1)	アッセイ (方法 2)	アッセイ 方法 (3)
1	-	-	-
1 (a)	28. 8	-	-
1 (b)	<0. 003	-	-
2	-	-	-
2 (a)	9. 3	-	-
2 (b)	0. 004	-	-
3	0. 213	-	-
4	-	-	-
4 (a)	1. 9	-	-
4 (b)	<0. 003	-	-
5	-	-	-
6	<0. 003	-	-
7	1. 9	-	-
7 (a)	0. 57	-	-
7 (b)	21. 6	-	-
8	0. 016	-	-
8 (a)	20. 03	-	-
8 (b)	<0. 003	-	-
9	-	-	-
9 (a)	-	-	13. 7
9 (b)	-	0. 04	-
10	-	-	-

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 3 - 2】

10 (a)	6. 4	-	-
10 (b)	0. 20	-	-
11	-	-	-
11 (a)	6. 4	-	-
11 (b)	<0. 003	-	-
12	-	-	-
12 (a)	<0. 003	-	-
12 (b)	0. 47	-	-
13	-	-	-
13 (a)	3. 24	-	-
13 (b)	<0. 003	-	-
14	-	-	-
14 (a)	5. 4	-	-
14 (b)	<0. 003	-	-
15	0. 003	-	-
16	<0. 003	-	-
17	-	-	-
17 (a)	0. 22	-	-
17 (b)	2	-	-
18	-	-	-
18 (a)	4. 3	-	-
18 (b)	0. 45	-	-
19	-	0. 013	-
20	-	0. 013	-
21	-	-	-

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 3 - 3】

22	-	-	-
22 (a)	-	2. 32	-
22 (b)	-	0. 007	-
23	-	-	-
23 (a)	<0. 003	-	-
23 (b)	-	-	-
24	-	-	-
24 (a)	-	-	-
24 (b)	-	0. 027	-
25	-	-	-
25 (a)	-	-	2. 9
25 (b)	-	0. 010	
26	-	-	-
27	-	0. 27	-
27 (a)	-	17. 6	-
27 (b)	-	0. 52	-
28	0. 67	-	-
29	0. 50	-	-
30	0. 004	-	-
30 (a)	-	-	-
30 (b)	-	-	-
31	-	-	-
31 (a)	-	0. 08	-
31 (b)	-	15	-
32	-	0. 035	-

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

【表 3 - 4】

33	-	0.026	-
34	-	0.047	-
35	0.003	-	-
36	0.003	-	-
37	-	-	-
38	-	-	-
38 (a)	0.10	-	-
38 (b)	0.49	-	-
39	0.003	-	-
40	-	-	-
40 (a)	0.49	-	-
40 (b)	<0.003	-	-
41	-	-	-
41 (a)	<0.003	-	-
41 (b)	2.74	-	-
42	<0.003	-	-
43	-	-	-
43 (a)	<0.003	-	-
43 (b)	1.18	-	-
44	0.003	-	-
45	<0.003	-	-
45 (a)	0.064	-	-
45 (b)	0.003	-	-
46	0.021	-	-

10

20

30

40

【0114】

1つの側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を医薬品としての使用に提供する。

別の側面では、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌のヒトのような温血動物における治療又は予防のための医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0115】

50

なお別の側面では、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌（固形腫瘍と血液系腫瘍）、線維増殖性及び分化性の障害、乾癬、慢性関節リウマチ、カポシ肉腫、血管腫、急性及び慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、末端肥大症、急性及び慢性炎症、骨疾患、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患のヒトのような温血動物における治療又は予防のための医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0116】

なお別の側面では、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病、及び好酸球増加症候群、骨髄異形成症候群、及び食道癌、骨髄腫、肝細胞癌、膵臓癌、頸部癌、ユーイング肉腫、神経芽腫、カポシ肉腫、卵巣癌、乳癌、結直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌－非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫、及び白血病より選択される癌をヒトのような温血動物において治療するための医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

10

【0117】

さらなる側面では、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の産生のための医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

なおさらなる側面では、JAK阻害効果の産生のための医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0118】

なおさらなる側面では、癌の治療用医薬品の製造における、式（I）の化合物又はその塩の使用を提供する。

1つの側面では、ヒトのような温血動物において、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌を治療するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

【0119】

別の側面では、ヒトのような温血動物において、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、及び癌（固形腫瘍と血液系腫瘍）、線維増殖性及び分化性の障害、乾癬、慢性関節リウマチ、カポシ肉腫、血管腫、急性及び慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、末端肥大症、急性及び慢性炎症、骨疾患、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患を治療するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

30

【0120】

なお別の側面では、ヒトのような温血動物において、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、特発性骨髄線維症、慢性骨髄単球性白血病、及び好酸球増加症候群、骨髄異形成症候群、及び食道癌、骨髄腫、肝細胞癌、膵臓癌、頸部癌、ユーイング肉腫、神経芽腫、カポシ肉腫、卵巣癌、乳癌、結直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌－非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫、及び白血病より選択される癌を治療するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

40

【0121】

なお別のさらなる側面では、ヒトのような温血動物において抗増殖効果を産生するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

【0122】

さらなる側面では、ヒトのような温血動物においてJAK阻害効果を産生するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

50

【0123】

なおさらなる側面では、ヒトのような温血動物において癌を治療するための方法を提供し、前記方法は、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩の有効量を前記動物へ投与することを含んでなる。

【0124】

なおさらなる側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物において、骨髓増殖性障害、骨髓異形成症候群、及び癌を治療することにおける使用に提供する。

【0125】

1つの側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物において、骨髓増殖性障害、骨髓異形成症候群、及び癌（固形腫瘍と血液系腫瘍）、線維増殖性及び分化性の障害、乾癬、慢性関節リウマチ、カボシ肉腫、血管腫、急性及び慢性腎症、アテローム、アテローム性動脈硬化症、動脈再狭窄、自己免疫疾患、末端肥大症、急性及び慢性炎症、骨疾患、及び網膜血管増殖を伴う眼疾患を治療することにおける使用に提供する。

【0126】

別の側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物において、慢性骨髓性白血病、真性多血症、本態性血小板血症、骨髓線維症を伴う骨髓化生、特発性骨髓線維症、慢性骨髓単球性白血病、及び好酸球増加症候群、骨髓異形成症候群、及び食道癌、骨髓腫、肝細胞癌、膵臓癌、頸部癌、ユーイング肉腫、神経芽腫、カボシ肉腫、卵巣癌、乳癌、結直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌—非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、中皮腫、腎癌、リンパ腫、及び白血病より選択される癌を治療することにおける使用に提供する。

【0127】

なお別の側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物における抗増殖効果の産生における使用に提供する。

なお別の側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物におけるJAK阻害効果の産生における使用に提供する。

【0128】

さらなる側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩を、ヒトのような温血動物における癌の治療における使用に提供する。

なおさらなる側面では、癌の治療（又は予防）へ言及される場合、それは特に、中胚葉性腎腫、中皮腫、急性骨髓芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、多発性骨髓腫、食道癌、骨髓腫、肝細胞癌、膵臓癌、頸部癌、ユーイング肉腫、神経芽腫、カボシ肉腫、卵巣癌、分泌乳癌が含まれる乳癌、結直腸癌、ホルモン難治性前立腺癌が含まれる前立腺癌、膀胱癌、メラノーマ、肺癌—非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌（SCLC）、胃癌、頭頸部癌、腎癌、リンパ腫、乳頭様甲状腺癌が含まれる甲状腺癌、中皮腫、白血病、中枢及び末梢神経系の腫瘍、メラノーマ、先天性線維肉腫が含まれる線維肉腫、及び骨肉腫の治療（又は予防）へ言及する場合がある。より特別には、それは、前立腺癌へ言及する。加えて、より特別には、それは、SCLC、NSCLC、結直腸癌、卵巣癌、及び／又は乳癌へ言及する。さらなる側面では、それは、ホルモン難治性前立腺癌へ言及する場合がある。

【0129】

なおさらなる側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩と少なくとも1つの医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0130】

1つの側面では、式（I）の化合物又はその医薬的に許容される塩と少なくとも1つの医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

本発明の組成物は、経口使用に（例えば、錠剤、糖錠剤、硬又は軟カプセル剤、水性又

10

20

30

40

50

は油性の懸濁液剤、乳剤、分散性の散剤又は顆粒剤、シロップ剤又はエリキシル剤として）、局所使用に（例えば、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、又は水性又は油性の溶液剤又は懸濁液剤として）、吸入による投与に（例えば、微細化散剤又は液体エアゾール剤として）、通気による投与に（例えば、微細化散剤として）、又は非経口投与に（例えば、静脈内、皮下、筋肉内へ投薬するための無菌の水性又は油性の溶液剤として、又は直腸投薬用の坐剤として）適した形態であってよい。

【0131】

本発明の組成物は、当該技術分野でよく知られている慣用の医薬賦形剤を使用する慣用の手順により入手してよい。このように、経口使用に企図される組成物は、例えば、1以上の着色剤、甘味剤、香味剤及び／又は保存剤を含有してよい。

10

【0132】

錠剤製剤に適した医薬的に許容される賦形剤には、例えば、乳糖、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウムのような不活性希釈剤；コーンスターチ又はアルギン酸のような造粒剤及び崩壊剤；デンプンのような結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑沢剤；p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような保存剤；及び、アスコルビン酸のような抗酸化剤が含まれる。錠剤製剤は、被覆しなくても、有効成分の胃腸管内での崩壊と後続の吸収を変化させる、又はその安定性及び／又は外観を改善するために被覆してもよく、いずれの場合でも、当該技術分野でよく知られている慣用のコーティング剤及び手順を使用する。

【0133】

経口使用の組成物は、不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと有効成分を混合する硬ゼラチンカプセル剤の形態であっても、水又は落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油のようなオイルと有効成分を混合する軟ゼラチンカプセル剤の形態であってもよい。

20

【0134】

一般に、水性懸濁液剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムのような1以上の懸濁剤；レシチン、又は脂肪酸と酸化アルキレンの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、又は長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような、脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物、又は、長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような、脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物より誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートのような分散剤又は湿潤剤と一緒に、微細粉末の形態、又はナノ若しくはマイクロ化粒子の形態で有効成分を含有する。水性懸濁液剤はまた、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はプロピルのような1以上の保存剤；アスコルビン酸のような抗酸化剤；着色剤；香味剤；及び／又はショ糖、サッカリン又はアスパルテームのような甘味剤を含有してよい。

30

【0135】

油性懸濁液剤は、落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はヤシ油のような植物油、又は流動パラフィンのような鉱油に有効成分を懸濁することによって製剤化してよい。油性懸濁液剤はまた、ミツロウ、固形パラフィン又はセチルアルコールのような濃化剤を含有してよい。口当たりのよい経口調製物を提供するために、上記に示したような甘味剤と香味剤を加えてよい。上記組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存してよい。

40

【0136】

水の添加による水性懸濁液剤の調製に適した分散性の散剤及び顆粒剤は、一般に、分散

50

又は湿潤剤、懸濁剤及び1以上の保存剤と一緒に有効成分を含有する。好適な分散又は湿潤剤と懸濁剤は、すでに上記のものにより例示されている。甘味剤、香味剤、及び着色剤のような追加の賦形剤も存在してよい。

【0137】

本発明の医薬組成物は、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、オリーブ油又は落花生油のような植物油、又は例えば流動パラフィンのような鉱油、又はこれらのいずれかの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、例えば、アカシアゴム又はトラガカントゴムのような天然に存在するゴム、大豆、レシチンのような天然に存在するホスファチド、脂肪酸及び無水ヘキシトールより誘導されるエステル又は部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレエート）、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートのような、酸化エチレンと前記部分エステルの縮合生成物であってもよい。乳剤は、甘味剤、香味剤、及び保存剤も含有してよい。

10

【0138】

シロップ剤とエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテム又はショ糖のような甘味剤とともに製剤化してよく、粘滑剤、保存剤、香味剤及び／又は着色剤も含有してよい。

【0139】

本医薬組成物はまた、無菌で注射可能な水性又は油性懸濁液剤の形態であってもよく、これは、上記に示した、適正な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤の1以上を使用する既知の手順に従って製剤化してよい。無菌の注射可能な調製物はまた、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液剤又は懸濁液剤、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液剤であってもよい。

20

【0140】

吸入による投与用の組成物は、微細固形物又は液体の小滴のいずれかを含有するエアゾール剤として有効成分を調合するように配置された慣用の加圧エアゾール剤の形態であってもよい。揮発性フッ素化炭化水素又は炭化水素のような慣用のエアゾール推進剤を使用してよく、エアゾールデバイスは、簡便には、目盛り量の有効成分を調合するように配置される。

【0141】

製剤に関するさらなる情報について、読者には、「医化学総覧 (Comprehensive Medicinal Chemistry)」(Corwin Hansch; 編集長) ペルガモンプレス (1990) の第5巻、25. 2章が参考になる。

30

【0142】

1以上の賦形剤と組み合わせて単一の剤形をもたらし有効成分の量は、治療される宿主と特別な投与経路に依存して必然的に変化するものである。例えば、ヒトへの経口投与に企図される製剤は、一般に、例えば、0.5 mg ~ 4 g の活性剤を含有し、組成物全体の約5 ~ 約98重量パーセントを変動し得る適正で簡便な量の賦形剤と複合される。単位剤形は、一般に、約1 mg ~ 約500 mg の有効成分を含有する。投与経路と投与方式に関するさらなる情報について、読者には、「医化学総覧 (Comprehensive Medicinal Chemistry)」(Corwin Hansch; 編集長) ペルガモンプレス (1990) の第5巻、25. 3章が参考になる。

40

【0143】

上記に述べたように、特別な疾患状態の療法又は予防治療に必要とされる用量のサイズは、治療される宿主、投与の経路、及び治療される病気の重症度に依存して必然的に変動する。0.1 ~ 50 mg / kg の範囲の1日用量を利用することができる。従って、最適投与量は、特別な患者を治療している診療医により決定され得る。

【0144】

本明細書において明確化した抗癌治療は、単独療法として適用しても、本発明の化合物に加えて、慣用的な外科又は放射線療法、又は化学療法を伴ってもよい。そのような化学療法には、以下の抗腫瘍剤のカテゴリーの1以上を含めてよい：

50

(i) アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、及びニトロソ尿素）；代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシル及びテガフルが含まれるフルオロピリミジン類、ラルチトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシ尿素のような抗葉酸剤）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン類）；有糸分裂阻害剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカアルカロイドとタキソール及びタキソテルのようなタキソイド類）；及びトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド及びテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、及びカンプトテシン）；及びプロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ [Velcade (登録商標)]；及び、薬剤、アネグリリド [Agriselin (登録商標)]；及び薬剤、 α -インターフェロンのような、医科腫瘍学において使用されるような抗増殖／抗新生物薬とその組合せ；

10

(ii) 抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、及びヨードキシフェン）、エストロゲン受容体ダウンレギュレータ（例えば、フルベストラント）、抗アンドロゲン（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン）、プロゲステゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、及びエキセメスタン）、並びにフィナステリドのような5 α -レダクターゼの阻害剤といった、細胞増殖抑止剤；

20

(iii) 癌細胞浸潤を阻害する薬剤（例えば、マリマスタトのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤と、ウロキナーゼプラスミノゲンアクチベータ受容体機能の阻害剤）；

(iv) 増殖因子機能の阻害剤：例えば、そのような阻害剤には、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば、抗erbB2抗体のトラスツズマブ [HerceptinTM]と抗erbB1抗体のセツキシマブ [C225]）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、及びセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えば、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、AZD1839）、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、OSI-774）、及び6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン（CI 1033）のようなEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤）、例えば、血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤、及び、例えば、肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、例えば、ホスホチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）の阻害剤、及び例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK1/2）の阻害剤、及び例えば、プロテインキナーゼB（PKB/Akt）の阻害剤、例えば、AZD0530及びダサチニブ（BMS-354825）及びメシル酸イマチニブ（GleevecTM）のような、Srcチロシンキナーゼファミリー及び／又はAblson（Abl）チロシンキナーゼファミリーの阻害剤；並びに、STATシグナル伝達を変化させる任意の薬剤が含まれる；

30

40

(v) 血管内皮増殖因子の効果を阻害するような抗血管新生剤（例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体のババシズマブ [AvastinTM]、国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、及びWO98/13354に開示されるような化合物）、並びに他の機序により作用する化合物（例えば、リノマイド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤、及びアンジオスタチン）；

(vi) コンプレタスタチンA4のような血管傷害剤と、国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434、及びWO02/08213に開示される化合物；

50

(v i i) アンチセンス療法、例えば、I S I S 2 5 0 3、抗 r a s アンチセンスのよう
うな、上記に列挙される標的へ指向されるもの；

(v i i i) 例えば、異常 p 5 3 又は異常 B R C A 1 若しくは B R C A 2 のような異常
遺伝子を置換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ、又は細菌の窒
素レダクターゼ酵素を使用するような G D E P T (遺伝子指向型酵素プロドラッグ療法)
アプローチ、及び、多剤耐性遺伝子治療のような、化学療法又は放射線療法への患者耐性
を高めるアプローチが含まれる、遺伝子治療アプローチ；

(i x) 例えば、インターロイキン 2、インターロイキン 4、又は顆粒球マクロファージ
コロニー刺激因子のようなサイトカインでのトランスフェクションのような、患者腫瘍
細胞の免疫原性を高めるための ex-vivo 及び in-vivo アプローチ、T 細胞アネルギーを
減少させるアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされた樹状細胞のようなトラン
スフェクトされた免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカインにトランスフェクトされ
た腫瘍細胞系を使用するアプローチ、及び抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ、
及び免疫療法薬のサリドマイド及びレナリドミド [R e v l i m i d (登録商標)] を使
用するアプローチが含まれる、免疫療法アプローチ；

(x) デキサメサゾン、プロテオソーム阻害剤 (ボルテゾミブが含まれる)、イソトレ
チノイン (1 3 - c i s レチノール酸)、サリドマイド、レベミド、リツキシマブ、A L
I M T A、Cephalon 社のキナーゼ阻害剤：C E P - 7 0 1 及び C E P - 2 5 6 3、抗 T
r k 又は抗 N G F モノクローナル抗体、^{1 3 1} I - メタヨードベンジルグアニジン (^{1 3 1}
¹ I - M I B G) での標的化放射線療法、化学療法後に顆粒球 - マクロファージコロニー
刺激因子 (G M - C S F) を伴うか又は伴わない抗 G (D 2) モノクローナル抗体療法が
含まれる、他の治療レジメン。

【0145】

このような併用治療は、治療の個別成分の同時的、連続的、又は分離的な投薬によって
達成され得る。このような組合せ製品は、本発明の化合物又はその医薬的に許容される塩
を上記に記載の投与量範囲内で、そして他の医薬活性剤をその承認された投与量範囲内で
利用する。

【0146】

治療用医薬品におけるその使用に加えて、式 (I) の化合物とその医薬的に許容される
塩は、新たな治療薬剤の探索の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、及びマ
ウスのような実験動物における J A K の阻害剤の効果の評価用の in vitro 及び in vivo
試験系を開発及び標準化するときの薬理学的ツールとしても有用である。

【0147】

本発明の上記の医薬組成物、方法、手法、使用、医薬品、及び製造の特徴のいずれでも
、本明細書に記載の本発明の化合物の代わりの態様がいずれも適用される。

1 つの側面において、J A K 活性の阻害は、特に、J A K 2 活性の阻害を意味する。

【0148】

方法

本明細書に記載されるような手順に必要な出発材料は、市販されていないならば、標準
的な有機化学技術、既知の構造的に似ている化合物の合成に類似している技術、又は記載
の手順又は「実施例」に記載の手順に類似した技術より選択される手順によって作製して
よい。

【0149】

本明細書に記載される合成法のための出発材料の多くは、市販されている、及び／又は
科学文献に広く報告されている、又は科学文献に報告されている製法の適応を使用すれば
市販の化合物より作製することができることが注目される。読者には、反応条件と試薬に
関する一般ガイダンスとして、「Advanced Organic Chemistry (先進有機化学)」第 5 版
、著者：Jerry March 及び Michael Smith、出版元：ジョン・ウィリー・アンド・サンズ
(2001) がさらに参考になる。

【0150】

本明細書に言及する反応のいくつかでは、化合物中の鋭敏な基を保護することが必要である／望ましい場合があることも理解されよう。保護化が必要であるか又は望まれる事例は、そのような保護化に適した方法と同じように、当業者に知られている。標準的な実践に従って（例示には、T.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis（有機合成の保護基）」、出版元：ジョン・ウィリー・アンド・サンズ出版（1991）を参照のこと）、そして上記に記載のように、慣用の保護基を使用してよい。

【0151】

式（I）の化合物は、様々なやり方で製造することができる。下記に示す「方法」は、式（I）の化合物と、式（I）の化合物の合成に使用し得る中間体を合成するためのいくつかの方法を例解する（ここで、環A、環B、E、 R^{1*} 、及び R^4 は、他に定義されなければ、上記に定義した通りである）。特別な溶媒又は試薬が「方法」に示されるか又は付帯の本文中で言及される場合、当該技術分野の通常の化学者は、その溶媒又は試薬を必要に応じて変更することが可能であると理解されたい。この「方法」は、式（I）の化合物を製造するための方法の網羅的なリストを提示することを企図しない；むしろ、本化合物の合成には、熟練した化学者が知悉している追加の技術も使用してよい。特許請求項は、「方法」に示される構造に限定されることを企図しない。

【0152】

熟練した化学者は、上記参考文献とその付帯の「実施例」、及びまた本明細書の「実施例」に含まれて参照される情報を使用及び採用して、必要な出発材料と生成物を得ることができよう。

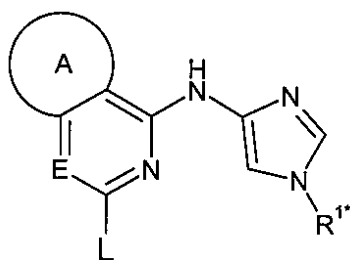
【0153】

1つの側面において、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩は：

1）方法A—式（A）：

【0154】

【化9】



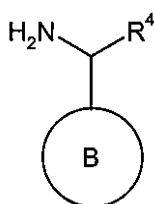
式 (A)

【0155】

の化合物を式（B）：

【0156】

【化10】



式 (B)；

【0157】

の化合物と反応させる工程、そしてその後必要ならば：

i）式（I）のある化合物を式（I）の別の化合物へ変換する工程；

ii）あらゆる保護基を外す工程；及び／又は

i i i) 医薬的に許容される塩を生成する工程（ここでLは、上記に記載のような脱離基である）によって製造することができる。

【0158】

保護基を必要に応じて使用してよいと理解されたい。方法Aでの使用に適した脱離基には、クロロのようなハロ基が含まれる。

方法A—式(A)の化合物と式(B)の化合物は、好適な溶媒（この例には、アセトンのようなケトン、エタノール及びブタノールのようなアルコール、並びに、トルエン及びN-メチルピロリド-2-オンのような芳香族炭化水素が含まれる）の存在下で一緒に反応させることができる。この反応は、有利にも、好適な塩基（この例には、炭酸カリウム及び炭酸セシウムのような無機塩基と、カリウムtert-ブトキシド及びナトリウムtert-ブトキシドのような有機塩基が含まれる）の存在下で起こり得る。この反応は、有利にも、0℃～還流の範囲の温度で実施することができる。この反応物を加熱することは、特に有利であり得る。

10

【0159】

別の側面において、式(A)の化合物と式(B)の化合物は、好適な塩基を用いた標準ブッフバルト条件（例えば、J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org. Chem., 62, 1568 及び 6066 を参照のこと）の下で一緒に反応させることができる。好適な塩基の例には、炭酸セシウムのような無機塩基と、カリウムtert-ブトキシドのような有機塩基が含まれる。このような反応は、有利には、酢酸パラジウムのようなパラジウム触媒の存在下で起こり得る。このような反応に適した溶媒の例には、トルエン、ベンゼン、ジオキサン、及びキシレンが含まれる。

20

【実施例】

【0160】

これから本発明を以下の例示の実施例を参照してさらに記載するが、他に述べなければ：

(i) 温度は、摂氏(℃)で示し；各種操作は、室温又は周囲温度で、即ち、18～25℃の範囲で行う；

(ii) 有機溶液は、他に述べなければ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた；有機溶媒の蒸発は、減圧(4.5～30 mmHg)下に60℃までの浴温でロータリーエバポレーターを使用して行った；

30

(iii) クロマトグラフィーは、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーを意味する；薄層クロマトグラフィー(TLC)は、シリカゲルプレートで行った；

(iv) 全般に、反応の経過は、TLC又は液体クロマトグラフィー／質量分析法によって追跡して、反応時間は例示のためだけに示す；

(v) 最終生成物は、満足すべきプロトン核磁気共鳴(NMR)スペクトル及び／又は質量スペクトルデータを有する；

(vi) 収率は例示のためだけに示し、必ずしも入念なプロセス開発により入手し得るものではない；より多くの材料が必要とされる場合、製造を繰り返した；

(vii) NMRデータは、示す場合、主要な診断プロトンについてデルタ値の形式で、他に述べなければ、内部標準としてのテトラメチルシラン(TMS)に対する百万分率(ppm)で示し、DMSO-d₆において300 MHzで決定する；

40

(viii) 化学記号はその通常の意味を有する；

(ix) 溶媒比率は、容量：容量(v/v)用語で示した；

(x) 「ISCO」は、ISCO社(4700 Superior Street ネブラスカ州リンカーン、アメリカ)より入手した、プレ充填シリカゲルカートリッジ(12 g, 40 g、等)を使用する順相フラッシュカラムクロマトグラフィーを意味して、製造業者の説明書に従って使用する；

(xi) 「Gilson (登録商標) クロマトグラフィー」は、Gilson (登録商標) 社(3000 Parmenter Street, ウィスコンシン州ミドルトン、53562-0027、アメリカ)より入手した、20 mm/100 及び 50 mm/250 の寸法のYMC-AQC18逆

50

相 H P L C カラム（他に示さなければ）を、 $H_2O/MeCN$ （+0.1% TFA）を移動相として使用する（他に述べなければ）クロマトグラフィーを意味して、製造業者の説明書に従って使用する；

（x i i）「B i o t a g e（登録商標）」は、B i o t a g e（登録商標）社（1725 Discovery Drive バージニア州シャーロッツビル、22911、アメリカ）より入手した、プレ充填シリカゲルカートリッジ（12 g, 40 g, 80 g、等）を使用する順相フラッシュカラムクロマトグラフィーを意味して、製造業者の説明書に従って使用する；

（x i i i）「S F C（超臨界流体クロマトグラフィー）」は、SFC Mettler Toledo AutoChem 社（7075 Samuel Morse Drive メリーランド州コロンビア、21046、アメリカ）より入手した、分析用 S F C（ダイオードアレイ検出器付きの ASC-1000 分析用 S F C システム）及び／又は分取用 S F C（APS-1000 AutoPrep 分取用 S F C）を意味して、製造業者の説明書に従って使用する；

（x i v）C h i r a l c e l O J（登録商標）及び C h i r a l c e l A D-H（登録商標）、C h i r a l c e l A D-S（登録商標）又は C h i r a l p a k（登録商標）カラムは、製造業者の指示に従って使用して、Chiral Technologies 社（800 North Five Points Road ペンシルヴェニア州ウェストチェスター、19380、アメリカ）より入手する；

（x v）パール（Parr）水素化装置又はパール（Parr）シェーカー型水素化装置は、触媒の存在下に、5 気圧（60 p s i）までの気圧と 80 °C までの温度で、化学品を水素で処理するためのシステムである；

（x v i）以下の略語を使用した場合がある：

B I N A P	2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル
B o c ₂ O	tert-ブチルオキシカルボニル無水物
D A S T	三フッ化ジエチルアミノイオウ
D C M	ジクロロメタン
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド
d p p f	1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン
D M S O	ジメチルスルホキシド
e. e.	鏡像体過剰率
E t O A c	酢酸エチル
E t ₂ O	ジエチルエーテル
G C	ガスクロマトグラフィー
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
h r	時間
L D A	リチウムジイソプロピルアミド
m i n s	分
N M P	N-メチルピロリドン
o/n	一晚
P d ₂ (d b a) ₃	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）
i P r O H	i-プロパノール
r a c.	ラセミ
T B M E	tert-ブチルメチルエーテル
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T M S	トリメチルシリル
T o s y l, T s	パラートルエンシルホニル
中間体 1	

10

20

30

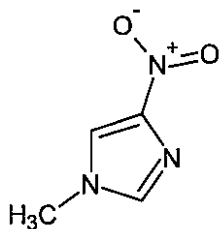
40

50

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール

【0161】

【化11】



10

【0162】

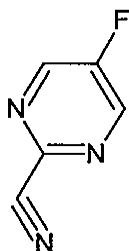
4-ニトロ-1H-イミダゾール（2 g，17.69ミリモル）をアセトニトリル（20 mL）に溶かして、炭酸カリウム（3.67 g，26.53ミリモル）とヨードメタン（1.327 mL，21.22ミリモル）を加えた。次いで、この反応混合物を65℃で一晩加熱した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮すると、赤味がかった橙色の固形物（3.214 g）が残った。この材料をISCO（0～10% MeOH/DCM）によって精製した。画分の真空中での濃縮によって表題生成物（2.071 g）を黄色の固形物として得た。表題生成物をイソプロパノールより再結晶させると、灰白色の固形物（1.564 g）が残った。

【0163】

LCMS: 128 [M+H]⁺。中間体 25-フルオロピリミジン-2-カルボニトリル

【0164】

【化12】



30

【0165】

10 mL マイクロ波バイアルに2-クロロ-5-フルオロピリミジン（2.0 g，15.09ミリモル）、Pd₂(dba)₃（0.549 g，0.6ミリモル）、dppf（0.67 g，1.21ミリモル）、シアン化亜鉛（1.15 g，9.81ミリモル）、及び亜鉛粉末（0.237 mg，3.62ミリモル）を入れた。このフラスコを真空中にして、N₂と無水ジメチルアセトアミドで再充填した。このバイアルをPersonal Chemistry マイクロ波反応機上へ載せて、100℃で10時間加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈してから、塩水で3回洗浄した。有機層を入手して、蒸発乾固させた。乾燥した残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって（EtOAc及びヘキサンの勾配でのISCO Combiflashによって）精製して、表題生成物（1.50 g，80%）をクリーム状の固形物として得た。

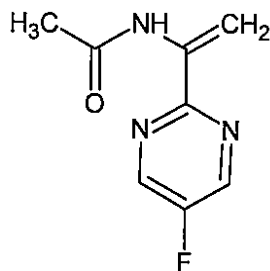
40

【0166】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.80 (s, 2H)。GC-MS: 123 [M]。中間体 3N-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ビニル]アセトアミド

【0167】

【化 1 3】



【0 1 6 8】

10

MeMgBr (3.3 ml, 9.75 ミリモル) のエーテル溶液へ THF (10 ml) 中の 5-フルオロピリミジン-2-カルボニトリル (中間体 2, 1.0 g, 8.1 ミリモル) を 0℃ で滴下した。添加後、この反応混合物を室温へ温め、室温で 1 時間攪拌してから、DCM (10 ml) で希釈した。無水酢酸 (1.23 ml, 13.0 ミリモル) を 1 分量で加えた。この反応混合物を室温で 1 時間、そして 40℃ で 1 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 ml) を加えて、EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、生じる残渣をカラムクロマトグラフィー (2.5 : 1 (v/v) ヘキサン : EtOAc) によって精製して、表題生成物 (0.38 g, 26%) を白色の固形物として得た。

【0 1 6 9】

20

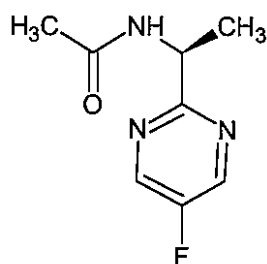
^1H NMR (400 MHz) δ : 9.34 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)。LCMS: 182 [M+H] $^+$ 182。

中間体 4

N - [(1 S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] アセトアミド

【0 1 7 0】

【化 1 4】



30

【0 1 7 1】

MeOH (5 ml) 中の N - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) ビニル] アセトアミド (中間体 3, 0.10 g, 0.55 ミリモル) へ N_2 下に (+) - 1, 2-ビス ((2 S, 5 S) - 2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホネート (0.04 g, 0.0055 ミリモル) を加えた。この溶液を高圧ポンプへ移して、150 psi H_2 を入れた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を除去して、生じる残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題生成物 (0.096 g, 95%) を白色の固形物として得た。

40

【0 1 7 2】

^1H NMR (400 MHz) δ : 8.84 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.37 (d, 3H)。LCMS: 184 [M+H] $^+$ 。

HPLC (Chiralpak (登録商標) IA; 95 : 5 CO_2 / MeOH) によって定量した鏡像体過剰率: > 99% ee。

【0 1 7 3】

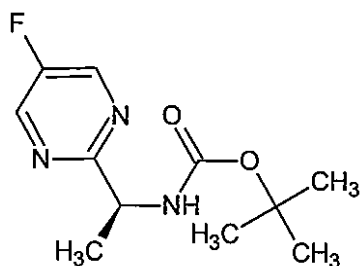
中間体 5

50

〔(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0174】

【化15】



10

【0175】

THF (10 ml) 中の N-〔(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル〕アセトアミド (中間体 4, 0.20 g, 1.09 ミリモル)、DMA P (0.027 g, 0.22 ミリモル)、及び Boc₂O (0.60 g, 2.73 ミリモル) を 50℃ で 40 時間攪拌した。室温へ冷却後、水酸化リチウム-水和物 (0.094 g, 2.24 ミリモル) と水 (10 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 9 時間攪拌した。エーテル (30 ml) を加え、有機層を分離させ、塩水 (20 ml) で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、生じる残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex-EtOAc = 5:1) によって精製して、表題生成物 (0.21 g, 80%) を薄黄色のオイルとして得た。

20

【0176】

¹H NMR (400 MHz) δ: 8.84 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.35 (s, 12H)。

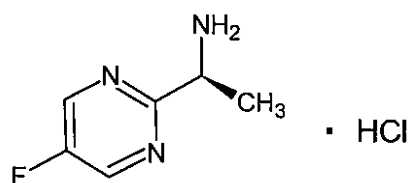
LCMS: 242 [M+H]⁺。

中間体 6

〔(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩

【0177】

【化16】



30

【0178】

〔(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル〕カルバミン酸tert-ブチル (中間体 5, 0.21 g, 0.87 ミリモル) の DCM (5 ml) 溶液へジオキサン中の HCl (1.3 ml, 5.2 ミリモル) を加えた。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去して、表題生成物 (定量的) を白色の固形物として得た。

40

【0179】

LCMS: 142 [M+H]⁺。

環 A が 5-フルオロピリミジン-2-イルである実施例では、R⁴ 置換基を担う炭素が、加熱されて可溶性の塩基へ曝露されるときにラセミ化を起こす場合があることに留意されたい。このことは、中間体 37、38、及び 39 の対応する炭素にも当てはまる。

【0180】

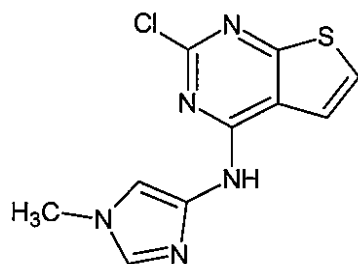
中間体 7

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ〔2,3-d〕ピリミジン-4-アミン

【0181】

50

【化 17】



【0182】

10

エタノール（10 mL）中の1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン（中間体1より、中間体10の合成に記載のように製造、194 mg，2ミリモル）及び2，4-ジクロロチエノ〔2，3-d〕ピリミジン（410 mg，2.00ミリモル）の混合物をトリエチルアミン（0.279 mL，2.00ミリモル）で処理した。得られる混合物を70℃で一晩加熱した。沈殿を濾過して、エタノールで洗浄した。303 mgの表題生成物入手した。

【0183】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 11.17 (s, 1H) 8.21 (d, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.36 (d, 1H) 3.71 (s, 3H)。LCMS: 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

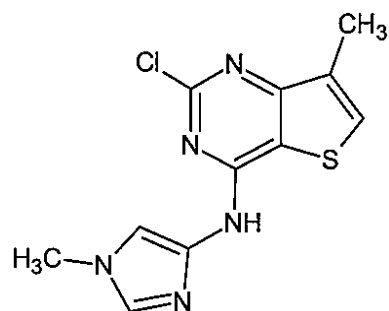
中間体8

20

2-クロロ-7-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ〔3，2-d〕ピリミジン-4-アミン

【0184】

【化 18】



30

【0185】

中間体7の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン（中間体1より、中間体10の合成に記載のように製造、194 mg，2ミリモル）と2，4-ジクロロ-7-メチルチエノ〔3，2-d〕ピリミジン（438 mg，2.00ミリモル）を反応させて、表題生成物（294 mg）を得た。

【0186】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 7.85 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.30 (s, 3H)。LCMS: 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

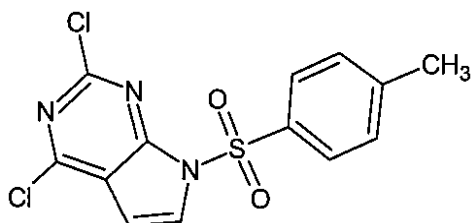
40

中間体9

2，4-ジクロロ-7-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン

【0187】

【化 19】



【0188】

2, 4-ジクロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン(1. 00 g, 5. 32ミリモル)、塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル(1. 115 g, 5. 85ミリモル)、及び硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0. 090 g, 0. 27ミリモル)をDCM(20 mL)に室温で溶かして、NaOH(50%水溶液、1 mL)を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。TLCによって示されるような反応の完了後、この反応混合物をH₂OとDCMで希釈して、分離させた。有機層を真空中で蒸発させて淡黄色の固形物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(100% DCM)によって精製して、表題生成物(1. 76 g, 97%)を白色の固形物として得た。

10

【0189】

LCMS: 342 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.14 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.78 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.39 (d, J =8.59 Hz, 2H) 6.70 (d, J=3.79 Hz, 1H) 2.45 (s, 3H)。

20

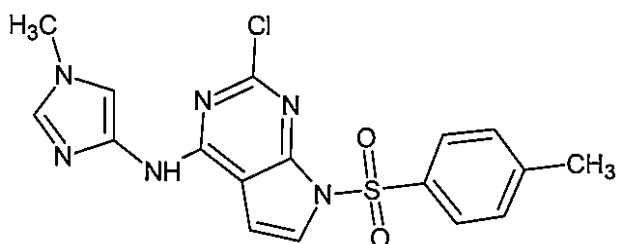
【0190】

中間体 10

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

【0191】

【化 20】



30

【0192】

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール(中間体1, 50 mg, 0. 39ミリモル)をエタノール(5 mL)に溶かして、Pd/C(5重量%, Degussa(登録商標), 20. 93 mg, 9. 83 μモル)を加えた。この反応混合物を1気圧の水素下に室温で3時間攪拌してから、珪藻土(Celite(登録商標)ブランド)に通して濾過して、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミンを得た。この反応混合物へ2, 4-ジクロロ-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン(中間体9, 108 mg, 0. 31ミリモル)とTEA(0. 110 mL, 0. 79ミリモル)を加えた。この反応混合物をマイクロ波反応機において100℃で2時間攪拌した。TLCによって示されるような反応の完了後、この反応混合物を真空中で蒸発させて淡黄色の固形物を得て、これをカラムクロマトグラフィー(DCM中3% MeOH, 0. 3% NH₄OH)によって精製して、表題生成物(90 mg, 57%)を白色の固形物として得た。

40

【0193】

LCMS: 403 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.92 (s, 1H) 8.03 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.41 (s, 1H) 7.39 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.08 Hz, 2H) 6.

50

48 (s, 1H) 3.67 (s, 3H) 2.33 (s, 3H)。

【0194】

表題生成物はまた、以下の方法に従って製造した：

1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中間体36，16.39g，122.74ミリモル）、2，4-ジクロロ-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2，3-d]ピリミジン（中間体9，21g，61.37ミリモル）、及びDIPEA（42.9ml，245.47ミリモル）のエタノール（264ml）溶液を88℃で一晩加熱した。この反応混合物を0℃へ冷やして濾過して、DIPEAが混在した2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-トシル-7H-ピロロ[2，3-d]ピリミジン-4-アミンを得た。この固形物をEtOAc（400ml）に溶かして、この溶液を水（3x100ml）で洗浄した。この方法の間に、表題生成物が溶液より析出して、濾過により採取した。母液の濃縮によって、追加の表題生成物（全量=18.8g，76%）を得た。

10

【0195】

LCMS: 403 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.75 (br. s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (br. s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0196】

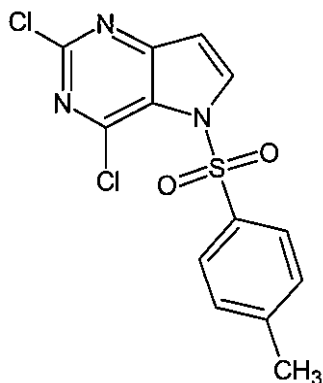
中間体11

2，4-ジクロロ-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5H-ピロロ[3，2-d]ピリミジン

20

【0197】

【化21】



30

【0198】

中間体9の合成についての記載に類似した手順を使用して、2，4-ジクロロ-5H-ピロロ[3，2-d]ピリミジン（500mg，2.66ミリモル）と塩化4-メチルベンゼン-1-スルホニル（558mg，2.93ミリモル）を反応させて、表題生成物を得た。

【0199】

LCMS: 342 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.34 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.75 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.34 (d, J=8.08 Hz, 2H) 6.87 (d, J=3.79 Hz, 1H) 2.44 (s, 3H)。

40

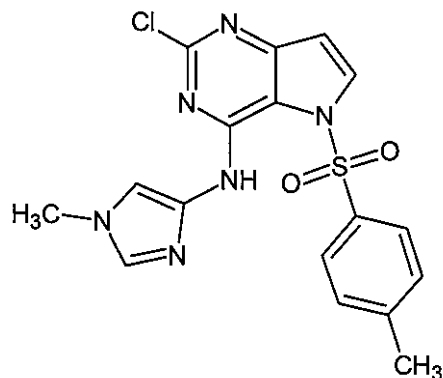
【0200】

中間体12

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5H-ピロロ[3，2-d]ピリミジン-4-アミン

【0201】

【化 2 2】



10

【0 2 0 2】

中間体 10 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2, 4-ジクロロ-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン(中間体 11, 240 mg, 0.70 ミリモル)と1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン(1.5 当量、中間体 1 より、中間体 10 の合成に記載のように製造)を反応させて、表題生成物(90 mg)を得た。

【0 2 0 3】

LCMS: 403 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 9.92 (s, 1H) 7.71 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.59 Hz, 2H) 7.44 (br. s, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.16 (d, J=8.08 Hz, 2H) 6.62 (d, J=3.79 Hz, 1H) 3.68 (s, 3H) 2.28 (s, 3H).

20

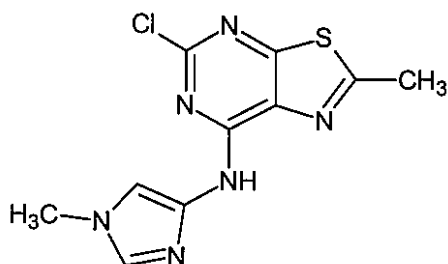
【0 2 0 4】

中間体 13

5-クロロ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン

【0 2 0 5】

【化 2 3】



30

【0 2 0 6】

EtOH (15 mL) 中の 5, 7-ジクロロ-2-メチル[1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン(中間体 16, 380 mg, 1.73 ミリモル)、DIPEA (0.754 mL, 4.32 ミリモル)、及び1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン(中間体 1 より、中間体 10 の合成に記載のように製造、201 mg, 2.07 ミリモル)の混合物を70℃で1時間加熱すると、LCMS分析は、この反応が完了していることを示した。濾過後に表題生成物(400 mg)を入手して、さらに精製せずに、後続の工程に使用した。

40

【0 2 0 7】

LCMS: 281 [M+H]⁺.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.29 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.32 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.51 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

【0 2 0 8】

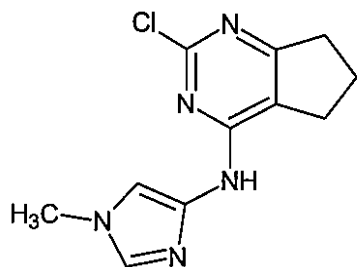
中間体 14

50

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-アミン

【0209】

【化24】



10

【0210】

EtOH (15 mL) 中の 2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン (321 mg, 1.70 ミリモル)、DIPEA (0.89 mL, 5.1 ミリモル)、及び 1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン (中間体 1 より、中間体 10 の合成に記載のように製造、200 mg, 2.04 ミリモル) の混合物を 70 °C で一晩加熱した。LCMS 分析は、この反応が完了していることを示した。濾過後に表題生成物 (350 mg) を入手して、さらに精製せずに、後続の工程に使用した。

【0211】

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 7.46 (d, $J=1.32$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.02 (dq, $J=7.72, 7.54$ Hz, 2H)。

LCMS: 250.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

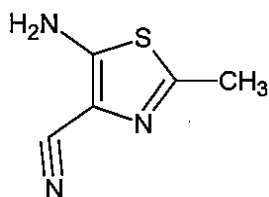
【0212】

中間体 15

5-アミノ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル

【0213】

【化25】



30

【0214】

アミノマロニトリルパラートルエンスルホン酸塩 (2 g) のピリジン (15 mL) 攪拌溶液へエタン (ジチオ酸) エチル (0.68 g) を室温で滴下した。この反応混合物をこの温度で一晩攪拌した。揮発物質を減圧下に蒸発させて、カラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題生成物 (2.2 g) を得た。

【0215】

40

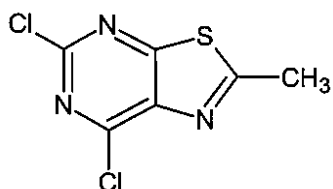
^1H NMR (400 MHz) δ 2.48 (s, 3H)。

中間体 16

5,7-ジクロロ-2-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン

【0216】

【化 2 6】



【 0 2 1 7】

5-アミノ-2-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル(中間体15)の MeCN (3 mL) 攪拌溶液へジホスゲンを 0℃で滴下した。この溶液を 130℃で 1 時間攪拌した。揮発物質を減圧下に蒸発させて、カラムクロマトグラフィーによる精製によって、表題生成物を得た。

10

【 0 2 1 8】

LCMS: 220 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.93 (s, 3H)。

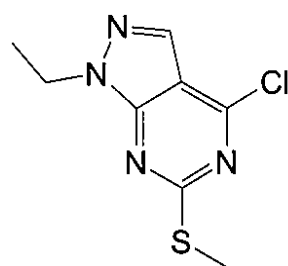
中間体 1 7

4-クロロ-1-エチル-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]

ピリミジン

【 0 2 1 9】

【化 2 7】



20

【 0 2 2 0】

4,6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド(500 mg, 2.24ミリモル)とシュウ酸エチルヒドラジン(336 mg, 2.24ミリモル)をエタノール(6.222 mL)に溶かして、TEA(1.250 mL, 8.97ミリモル)を加えた。この反応物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮すると、黄色の固形物が残った。この材料を EtOAc と水の間に分離させ、塩水、NaHCO₃ 水溶液で洗浄して、MgSO₄ で乾燥させた。真空中での濃縮によって、表題生成物(480 mg)を黄色の固形物として得た。

30

【 0 2 2 1】

LCMS: 229 [M+H]⁺。

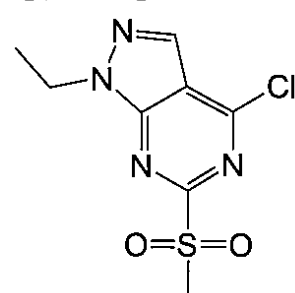
中間体 1 8

4-クロロ-1-エチル-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]

ピリミジン

【 0 2 2 2】

【化 2 8】



40

50

【0223】

4-クロロ-1-エチル-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(中間体17, 480mg, 2.10ミリモル)をDCM(10.500mL)に溶かして、mCPBA(1.411g, 6.30ミリモル)を少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。揮発物質を真空中で除去すると、薄黄色の固形物が残った。この材料をISCO(15%→50% EtOAc/ヘキサン)によって精製した。画分の真空中での濃縮によって表題生成物(478mg)を薄黄色の固形物として得た。

【0224】

LCMS: 261 [M+H]⁺。

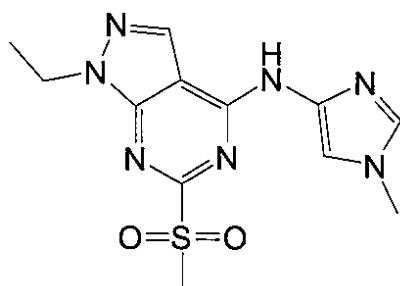
10

中間体19

1-エチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

【0225】

【化29】



20

【0226】

1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩(中間体36, 245mg, 1.83ミリモル)をエタノール(5.090mL)に0℃で溶かして、TEA(1.022mL, 7.33ミリモル)と4-クロロ-1-エチル-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(中間体18, 478mg, 1.83ミリモル)を加えた。この反応物をそのままゆっくり室温へ一晩温めた。この反応混合物を濾過し、表題生成物(395mg)を灰白色の固形物として得た。

30

【0227】

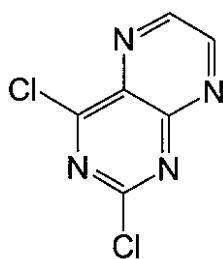
LCMS: 322 [M+H]⁺。

中間体20

2,4-ジクロロプテリジン

【0228】

【化30】



40

【0229】

プテリジン-2,4-ジオール(0.517g, 3.15ミリモル)、POCl₃(5.17mL, 55.47ミリモル)、及びPCl₅(2.62g, 12.60ミリモル)の混合物を110℃で2時間還流させた。この反応混合物を室温へ冷やして真空中で濃縮し(トルエンを共沸物として使用する)、表題生成物を赤色の残渣として得た。

【0230】

LCMS: 202 [M+H]⁺。

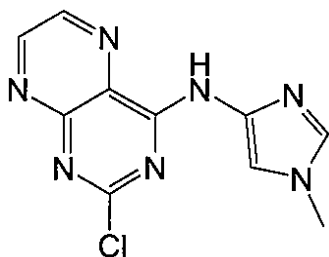
50

中間体 2 1

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プテリジン-4-ア
ミン

【0 2 3 1】

【化 3 1】



10

【0 2 3 2】

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体 1, 400 mg, 3.15 ミリ
モル）をエタノール（4.540 mL）に溶かして、Pd/C（10 重量%, De g u s
s a（登録商標））（84 mg, 0.08 ミリモル）を加えた。この反応物を水素（1 気
圧）（63.4 mg, 31.47 ミリモル）の雰囲気へ 3 時間処した。この反応混合物を
珪藻土（C e l l i t e（登録商標）ブランド）に通して濾過し、濾液へ TEA（1.75
5 mL, 12.59 ミリモル）に続いて 2, 4-ジクロロプテリジン（中間体 20, 63
3 mg, 3.15 ミリモル）を加えた。この反応物を 70 °C で一晩加熱して、引き続き真
空で濃縮すると、赤錆色の固形物（5.828 g）が残った。この材料を ISCO（3 ~
15 % MeOH / DCM）によって精製した。画分の真空での濃縮によって、表題生成
物（135 mg）を橙色の固形物として得た。

20

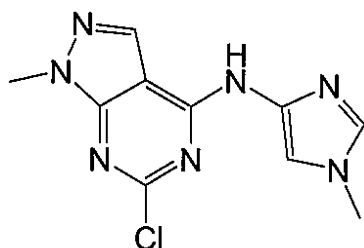
【0 2 3 3】

LCMS: 262 [M+H]⁺。中間体 2 2

6-クロロ-1-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H
-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン

【0 2 3 4】

【化 3 2】



30

【0 2 3 5】

4, 6-ジクロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン（4.49
2 g, 22.12 ミリモル）と 1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中
間体 36, 2.96 g, 22.12 ミリモル）をエタノール（104 mL）に懸濁させて
、TEA（6.17 mL, 44.25 ミリモル）を加えた。次いで、この反応混合物を 7
0 °C で一晩加熱した。この反応混合物を 0 °C へ冷やして濾過して、表題生成物（2.94
0 g）を紫色／灰色の固形物として得た。

40

【0 2 3 6】

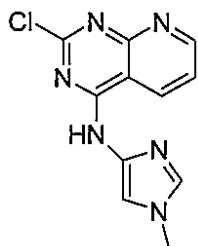
LCMS: 264 [M+H]⁺。中間体 2 3

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2, 3-d
]ピリミジン-4-アミン

【0 2 3 7】

50

【化 3 3】



【0 2 3 8】

1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中間体 3 6，1 6 7 m g，1 . 7 2 ミリモル）、2，4-ジクロロピリド [2，3-d] ピリミジン（5 0 0 m g，2 . 5 0 ミリモル）をエタノール（1 0 m L）に懸濁させて、T E A（0 . 2 4 m L，1 . 7 2 ミリモル）を加えた。この反応混合物を 7 0 °Cで一晩加熱して、濾過後に表題生成物（4 2 1 m g）を入手した。

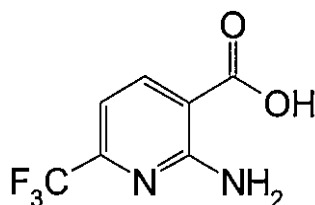
【0 2 3 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.33 (s, 1H) 9.16 (d, 1H) 9.01 (s, 1H) 7.54 -7.72(m, 3H) 3.75 (s, 3H)。LCMS: 261 [M+H] $^+$ 。

中間体 2 42-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸

【0 2 4 0】

【化 3 4】



【0 2 4 1】

2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ニコチン酸（1 . 8 7 g，8 . 2 9 ミリモル）の（2，4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（2 . 4 9 1 m l，1 6 . 5 8 ミリモル）溶液を 1 0 0 °Cまで一晩加熱した。この反応混合物を真空下に濃縮して、水と D C M の間に分配した。有機層の蒸発によって暗褐色の残渣を得て、これを T F A（2 . 5 5 m l，3 3 . 1 6 ミリモル）に溶かして、得られる混合物を 3 0 分間攪拌した。生成した沈殿を濾過により捨てて、濾液の減圧下での濃縮によって残渣を得た。この残渣を H C l（1 N，2 0 0 m L）に溶かして、この水溶液を E t ₂ Oで洗浄して減圧下に蒸発させて、固形物を得た。この固形物を D C M /ヘキサンで洗浄し、真空オープンにおいて一晩乾燥させて、表題生成物（2 g）として特性決定した。

【0 2 4 2】

LCMS: 207.0 [M+H] $^+$ 。

中間体 2 5

2-{4-[（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）アミノ]-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ [3，4-d] ピリミジン-1-イル} エタノール

【0 2 4 3】

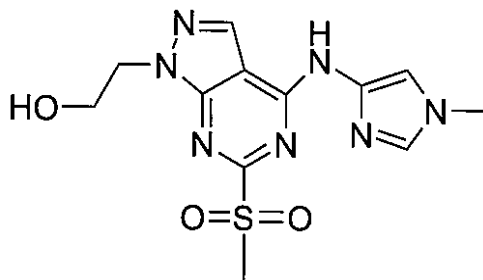
10

20

30

40

【化 3 5】



【0 2 4 4】

10

2-〔4-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ〕-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル〕エタノール(中間体26, 305mg, 1.00ミリモル)のDCM(5mL)溶液へmCPBA(448mg, 2.00ミリモル)を0℃で少量ずつ加えた。得られる混合物をそのまま周囲温度へ温めて、30分間攪拌した。この混合物を酢酸エチル/MeOH(90:10 v/v)と炭酸カリウム水溶液の間に分離させた。有機層をMgSO₄で乾燥させて、揮発物質を減圧下に蒸発させた。表題生成物をさらに精製せずに、後続の工程に使用した。

【0 2 4 5】

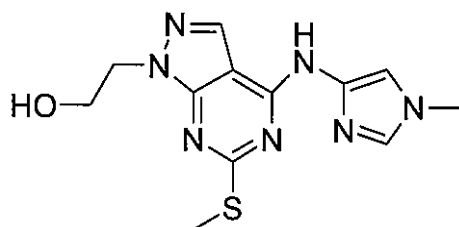
LCMS: 338 [M+H]⁺.中間体 2 6

20

2-〔4-〔(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ〕-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル〕エタノール

【0 2 4 6】

【化 3 6】



30

【0 2 4 7】

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール(中間体1, 528mg, 4.15ミリモル)のエタノール(20mL)溶液へパラジウム担持カーボン(100mg, 0.09ミリモル)を加えて、この混合物を水素の雰囲気へ3時間処した。この混合物を濾過して、2-〔4-クロロ-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル〕エタノール(中間体27, 847mg, 3.46ミリモル)に続いてトリエチルアミン(0.723mL, 5.19ミリモル)を濾液に加えた。得られる混合物を70℃で一晩加熱した。揮発物質を減圧下に除去して、残渣を得た。精製(ISCO)によって、表題生成物(810mg)を得た。

40

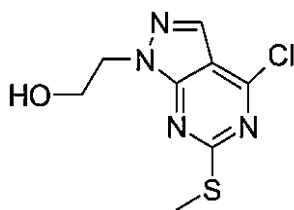
【0 2 4 8】

LCMS: 306 [M+H]⁺.中間体 2 7

2-〔4-クロロ-6-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル〕エタノール

【0 2 4 9】

【化 3 7】



【0 2 5 0】

4, 6-ジクロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド (500 mg, 2.24ミリモル) の THF 溶液へトリエチルアミン (0.469 mL, 3.36ミリモル) と 2-ヒドラジニルエタノール (0.152 mL, 2.24ミリモル、滴下) を加えた。この反応混合物をそのまま室温で一晩攪拌した。揮発物質を減圧下に除去して表題生成物 (0.429 g) を得て、これをさらに精製せずに、後続の工程に使用した。

【0 2 5 1】

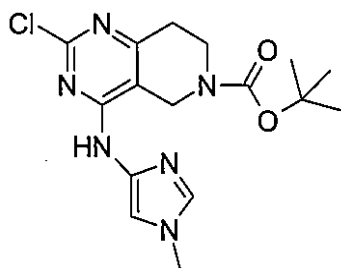
LCMS: 245 [M+H]⁺。

中間体 2 8

2-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0 2 5 2】

【化 3 8】



【0 2 5 3】

中間体 2 3 の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩 (中間体 3 6, 194 mg, 2.0ミリモル) と 2, 4-ジクロロ-7, 8-ジヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-6 (5H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.608 g, 2.00ミリモル) を反応させて、表題生成物 (428 mg) を得た。

【0 2 5 4】

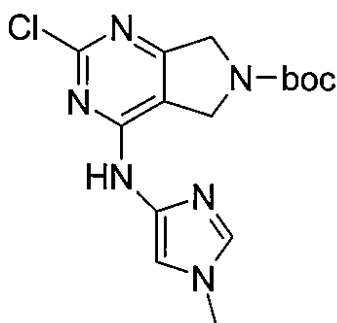
LCMS: 365 [M+H]⁺。

中間体 2 9

2-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル

【0 2 5 5】

【化 3 9】



10

20

30

40

50

【0256】

中間体23の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中間体36，167mg，1.72ミリモル）と2,4-ジクロロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボン酸tert-ブチル（500mg，1.72ミリモル）を反応させて、表題生成物（467mg）を得た。

【0257】

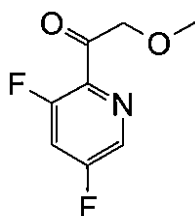
^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 7.48 (s, 1H) 7.32 (s, 1H) 4.50 (s, 2H) 4.41 (s, 2H) 3.68 (s, 3H) 1.46 (s, 9H)。LCMS: 351 [M+H] $^+$ 。

中間体30

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシエタノン

【0258】

【化40】



【0259】

THF中の3,5-ジフルオロピリジン（5.0g，43.45ミリモル）を -72°C （外部温度： -80°C ）へ冷やした。添加の間に内部温度が 3°C より多く増加しないような速度で、LDA（23.9mL，1.1当量）を滴下した。反応混合物は、深褐色の濃厚な相になって、この温度で30分間攪拌した。TMS-Cl（43.4mL，43.45ミリモル）をシリンジより比較的速いやり方で加えた。反応物は、澄明で淡黄色の溶液になった。LDA（23.9mL，1.1当量）をより速やかなやり方で滴下して、この反応混合物をそのまま2時間攪拌した。2-メトキシ酢酸メチル（5.59mL，56.48ミリモル）をシリンジより速やかに加えた。20mlの飽和 NH_4Cl 溶液を加えることによって、反応混合物を -78°C で冷ました。有機抽出物の減圧下での蒸発によって、着色した残渣を得た。ISCO（0 $\rightarrow$ 25% EtOAc／ヘキサン）を利用する精製によって、表題生成物（3g）を得た。

【0260】

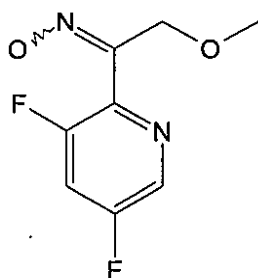
LCMS: 188 [M+H] $^+$ 。

中間体31

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシエタノンオキシム

【0261】

【化41】



【0262】

1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-2-メトキシエタノン（中間体30）をエタノール（255ml）に溶かした。塩酸ヒドロキシルアミン（14.22g，204.61ミリモル）を加えて、トリエチルアミン（28.5ml，204.61ミリモル）の滴下を続けた。得られる着色の混合物を 50°C まで2時間加熱した。揮発物質を減

圧下に蒸発させて、残った残渣を水（255 ml）と酢酸エチル（255 ml）の間に分配した。分離した水層を2 x 酢酸エチル（255 ml）へさらに抽出した。合わせた有機抽出物を水（255 ml）、飽和塩水（255 ml）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過して真空中で濃縮して、42 gの茶褐色のオイルを得た。カラムクロマトグラフィー（イソヘキサン中25%→40% EtOAc）による精製によって、32 gの表題生成物（異性体の約3：1の混合物）を黄色の油状固形物として得た。

【0263】

MTBE中での摩砕によって、表題生成物（12.3 g, 60.84ミリモル、44.6%, 単一の異性体）を白色の固形物として得た。母液を減圧下に蒸発させて、先に記載の条件を使用して、残渣を再カラム処理して、EtOAc／イソヘキサンでの摩砕を続けて、追加の表題生成物（7.2 g, 35.62ミリモル、26.1%）を得た。

10

【0264】

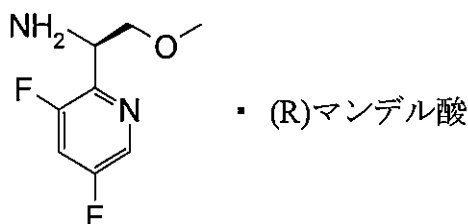
LCMS: 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中間体 3 2

（1R）-1-（3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル）-2-メトキシエタンアミン・（R）-マンデル酸塩

【0265】

【化42】



20

【0266】

1-（3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル）-2-メトキシエタノンオキシム（中間体 3 1）をEtOAc（0.4 M）に溶かして、引き続き、パール水素化装置（気圧：40℃で5パール）中での接触水素化（Pd担持C）へ1時間処した。触媒を珪藻土（Celite（登録商標）ブランド）により濾過して、1-（3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル）-2-メトキシエタンアミン（酢酸エチル中0.4 M）（180 mL, 72.00ミリモル）の濾液を（R）-マンデル酸（5.81 g, 38.16ミリモル）で処理した。沈殿をほとんど瞬時に観察して、得られる混合物をそのまま一晩攪拌した。表題生成物（8.5 g, 69.4%）を濾過により採取した。

30

【0267】

^1H NMR (400 MHz) δ ppm 8.6 (s, 1H) 8.01 (m, 1H) 7.41 (t, 2H) 7.36 (t, 2H) 7.19 (m, 1H) 4.81 (s, 1H) 4.50 (m, 1H) 3.57 (d, 2H) 3.23 (s, 3H)。

LCMS: 188 $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

【0268】

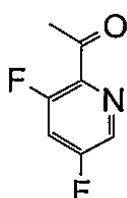
中間体 3 3

1-（3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル）エタノン

40

【0269】

【化43】



【0270】

50

臭化メチルマグネシウム（36.8 ml, 117.78ミリモル）のTHF（50 ml）溶液をN₂下に攪拌して、-78℃へ冷やした。THF（50 ml）中の3,5-ジフルオロピコリノニトリル（15.0 g, 107.07ミリモル）を、内部温度を-4℃未満に保つような速度で、滴下漏斗で滴下した。添加が完了した後で、この反応混合物を1M HCl（100 ml, 氷浴で冷やす）へ注いだ。この反応混合物を0℃で30分間、そして室温で30分間攪拌した。この溶液へ150 mlのEtOAcを加えて、生成物を抽出した。水相をNaHCO₃でpH9へ中和して、EtOAc（2 x 20 ml）で抽出した。有機層を合わせて、揮発物質を減圧下に除去した。ISCO（0～10% EtOAc-ヘキサン）を利用する精製によって、表題生成物を淡黄色のオイルとして得た。

【0271】

10

LC-MS: 158 [M+H]⁺。

中間体 34

1-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）エタノンオキシム

【0272】

【化44】



20

【0273】

1-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）エタノン（中間体33, 12.91 g, 82.17ミリモル）のエタノール（164 ml）溶液へ塩酸ヒドロキシルアミン（8.56 g, 123.25ミリモル）に続いてEt₃N（17.18 ml, 123.25ミリモル）を加えて、得られる混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物質を減圧下に除去して、得られる残渣をEtOAc/H₂Oの間に分配した。有機抽出物を塩水で洗浄して、乾燥させた。橙黄色の固形物を入手して、ISCO（10% EtOAc/ヘキサン→25% EtOAc/ヘキサン）を利用する精製によって、表題生成物（9.73 g, 68.8%）を黄色の固形物として得た。

30

【0274】

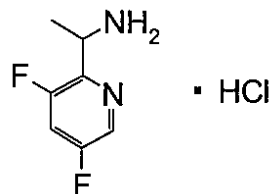
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.19 (s, 3H) 7.98 (ddd, J=10.97, 8.81, 2.26 Hz, 1H) 8.55 (d, J=2.26 Hz, 1H) 11.70 (s, 1H)。LC-MS: 173 [M+H]⁺。

中間体 35

1-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）エタンアミン塩酸塩

【0275】

【化45】



40

【0276】

1-（3,5-ジフルオロピリジン-2-イル）エタノンオキシム（中間体34, 9.73 g, 56.53ミリモル）を水（113 ml）へ加えて、懸濁液を生成した。上記の溶液へ水酸化アンモニウム（22.01 ml, 565.26ミリモル）に続いて酢酸アンモニウム（5.23 g, 67.83ミリモル）を加えた。この混合物を50℃で加熱して、引き続き、内部温度を65℃未満に維持しながら、亜鉛（14.79 g, 226.11ミリモル）を少量ずつ加えた。添加が完了した後で、この反応混合物を50℃で3時間攪

50

拌した。固体NaClとEtOAcを加えてこの反応物を冷まし、室温で1時間攪拌してから、珪藻土（Celite（登録商標）ブランド）に通して濾過して、EtOAcで濯いだ。有機層を5mlの2.5% NaOH（水溶液）、次いで10mlのNH₄OHで洗浄した。次いで、有機層を塩水で洗浄して、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を減圧下に濃縮して、表題生成物を淡黄色のオイルとして得た。

【0277】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.62 (d, J=6.82 Hz, 3H) 4.86 (q, J=6.82 Hz, 1H) 7.75 (ddd, J=10.11, 8.34, 2.27 Hz, 1H) 8.49 (d, J=2.27 Hz, 1H)。

塩酸塩は、元の化合物をHCl（ジオキサン中4N）の存在下にMeOH中で1時間攪拌する工程、そして引き続き揮発物質を減圧下に蒸発させる工程の後で入手した。

10

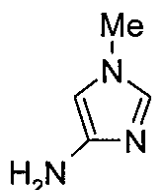
【0278】

中間体36

1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩

【0279】

【化46】



20

【0280】

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（25g，中間体1）をEtOH（800ml）に溶かして、Pd(OH)₂（2.5g）を加えた。この混合物を水素の雰囲気へ室温で3時間処した。この混合物を濾過して有機層を濃縮して、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミンを得た。このアミンをEtOH（800ml）に溶かして、室温で攪拌した。HClガスで飽和したEtOHの溶液（750ml）を加えた。この混合物を30分間攪拌して、EtOHを減圧下に100mlへ濃縮し、濾過し、エーテルで洗浄して、表題生成物（28.4g）を得た。

【0281】

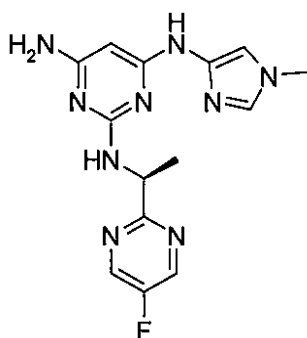
LCMS: 98 [M+H]⁺。

中間体37

N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2,4,6-トリアミン

【0282】

【化47】



40

【0283】

THF（13mL）中のN⁴-(ジフェニルメチレン)-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁶-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2,4,6-トリアミン（中間体38，2122mg，4.3ミリモル）をHCl水溶液（8600μl，17.20ミリモル、2N水溶液）で処理し

50

た。2時間攪拌後、この反応混合物を水で希釈した。この水層をEtOAcで洗浄して、NaOH(1N)水溶液を使用して、pH=10へ中和した。この水層をDCM/MeOH(10%, 3x)で抽出した。合わせた有機層を減圧下に蒸発させると残渣が残り、ISCO(0→10% DCM/MeOH/1%水酸化アンモニウム)を利用してこれを精製して、表題生成物をエナンチオマー(400mg, 28.2%)の混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0284】

LCMS: 330 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.90 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.25 (d, J=1.13 Hz, 1H), 7.13 (br. s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.61 (br. s, 2H), 5.23 (q, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.46 (d, 3H).

10

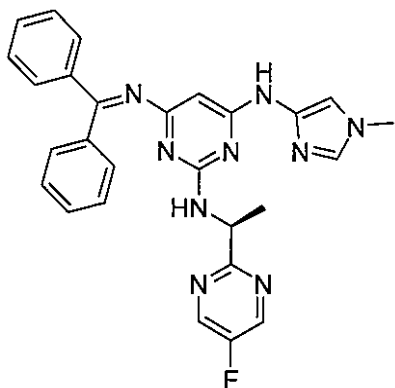
【0285】

中間体38

N⁴-(ジフェニルメチレン)-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁶-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2, 4, 6-トリアミン

【0286】

【化48】



20

【0287】

6-クロロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン(中間体39, 1.5g, 4.30ミリモル)、Pd₂dba₃(0.276g, 0.30ミリモル)、BINAP(0.402g, 0.65ミリモル)、及びCS₂CO₃(6.31g, 19.35ミリモル)のDMA(20.07ml)溶液を110℃で一晩加熱した。この反応混合物をDCMで希釈して、塩水で洗浄した。有機層の減圧下での濃縮によって残渣を得て、ISCO(100% EtOAc、次いで5%→15% MeOH/DCM)を利用してこれを精製して、表題生成物をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

40

【0288】

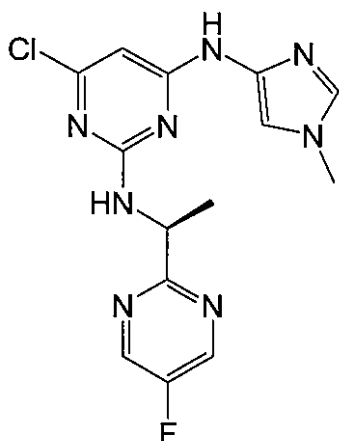
LCMS: 493 [M+H]⁺.

中間体39

6-クロロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン

【0289】

【化 4 9】



10

【0290】

n-BuOH (2 ml) 及び NMP (0.5 ml) 中の 2,6-ジクロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン (中間体 40, 244 mg, 1.00 ミリモル)、(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタニンアミン塩酸塩 (中間体 6, 213 mg, 1.20 ミリモル)、DIPEA (0.436 ml, 2.50 ミリモル) を 90 °C で 24 時間加熱した。LCMS は、完全な変換を示した。揮発物質を減圧下に除去して、生じた残渣を、ISCO を利用して精製して、表題生成物 (287 mg, 82%) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0291】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (br. s, 1H) 8.86 (s, 2H) 7.76 (br. s, 1H) 7.32 (br. s, 1H) 7.01 (br. s, 1H) 6.01 (br. s, 1H) 5.16 (m, 1H) 3.64 (s, 3H) 1.49 (d, 3H)。

【0292】

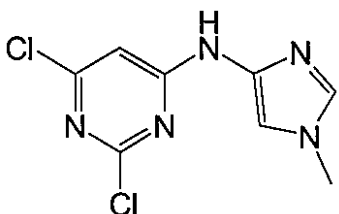
LCMS: 349 [M+H]⁺。中間体 40

2,6-ジクロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-4-アミン

30

【0293】

【化 5 0】



【0294】

40

1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール (中間体 1, 1.0 g, 7.87 ミリモル) をエタノール (12.82 ml) に溶かして、Pd/C (10 重量%, Degussa (登録商標), 0.209 g, 0.20 ミリモル) を加えた。この反応物を 1 気圧の水素へ 3 時間処した。TLC 分析は、この反応が完了していることを示して、この反応混合物を珪藻土 (Cellite (登録商標) ブランド) に通して濾過して、0 °C へ冷やした。TEA (2.193 ml, 15.74 ミリモル) と 2,4,6-トリクロロピリミジン (0.722 ml, 6.29 ミリモル) を加えて、この反応物をそのまま室温で一晩ゆっくり温めた。LCMS により、所望の生成物の生成を確認した。次いで、この反応混合物を濾過すると黄褐色の固形物 (1.526 g) が残って、LCMS によって、これが純度 99% の表題生成物であることを確認した。この材料をさらに精製せずに、後続の工程に使

50

用した。

【0295】

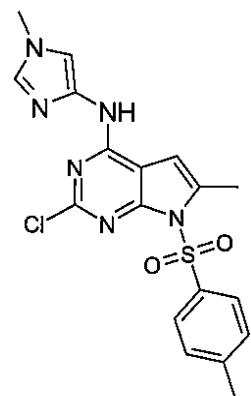
LCMS: 245 [M+H]⁺。

中間体 4 1

2-クロロ-6-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-[
[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-
アミン

【0296】

【化51】



10

【0297】

エタノール (7.10 ml) 中の 1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール (中間体 1, 0.963 g, 7.58 ミリモル) 及び Pd 担持活性炭 (0.19 g, 0.18 ミリモル) の混合物を H₂ 下に置いた。珪藻土 (Cellite (登録商標) ブランド) に通す濾過の後で、濾液を 2,4-ジクロロ-6-メチル-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (中間体 4 2, 0.9 g, 2.53 ミリモル) と DIPEA (1.324 ml, 7.58 ミリモル) へ加えて、得られる混合物を 90 °C で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈して、DCM/MeOH (10%) で抽出した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得て、ISCO (0%→100% ヘキサン/EtOAc、次いで 0%→10% MeOH/DCM) を利用してこれを精製して、表題生成物 (680 mg) を得た。LCMS: 417 [M+H]⁺。

30

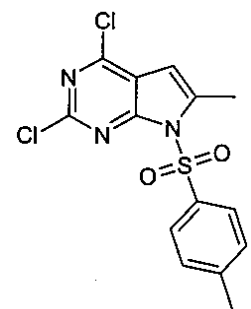
【0298】

中間体 4 2

2,4-ジクロロ-6-メチル-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-
ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【0299】

【化52】



40

【0300】

2,4-ジクロロ-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (中間体 9, 1 g, 2.92 ミリモル) の THF (10.76 ml) 溶液を -78 °C で、LDA (3.65 ml, 7.31 ミリモル) で処理した。この反応物

50

をこの温度で1時間攪拌した後で、この溶液へMeI (0.201ml, 3.21ミリモル)を加えた。反応を -78°C に保って、この温度でさらに3時間攪拌した。この反応混合物を塩化アンモニウム水溶液へ注いで、EtOAcで抽出した。有機抽出物を減圧下に濃縮して残渣を得て、ISCO (0% $\rightarrow$ 100%ヘキサン/DCM)を利用してこれを精製して、表題生成物 (0.200g)を得た。

【0301】

LCMS: 357 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

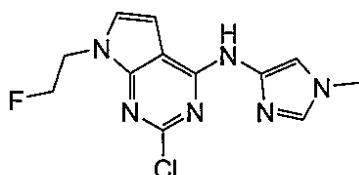
中間体43

2-クロロ-7-(2-フルオロエチル)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

【0302】

【化53】



【0303】

2,4-ジクロロ-7-(2-フルオロエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (中間体44, 600mg, 2.56ミリモル) 及び1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩 (中間体36, 523mg, 3.08ミリモル) の溶液をエタノール (5859 μl) 中のDIPEA (2686 μl , 15.38ミリモル) へ加えて、この反応混合物を 90°C で24時間加熱した。この反応混合物へ追加の1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩 (中間体36, 523mg, 3.08ミリモル) 及びDIPEA (2686 μl , 15.38ミリモル) を加えて、この混合物を 90°C でさらに24時間加熱した。揮発物質を減圧下に除去して残渣を得て、これをDCM/MeOH (10%) に溶かして、水で洗浄した。有機層を真空中で濃縮し、逆相HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、0% $\rightarrow$ 50% MeCN/0.1% TFA H_2O) による精製を続けて、表題生成物 (454mg) を得た。

20

【0304】

LCMS: 297 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

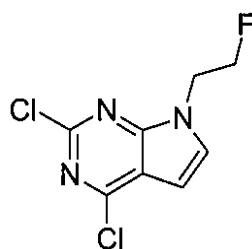
中間体44

2,4-ジクロロ-7-(2-フルオロエチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

30

【0305】

【化54】



40

【0306】

2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (1000mg, 5.32ミリモル) をアセトニトリル (3550 μl) に溶かして、水素化ナトリウム (319mg, 7.98ミリモル) を少量ずつ加えた。この反応混合物を、ガスの発生が止むまで、室温で30分間攪拌した。1-ブロモ-2-フルオロエタン (1519mg, 11.97ミリモル) を加えて、得られる混合物を30分間攪拌した。次いで、この反応混合物を水へ注いで、DCM/MeOHで抽出した。有機層の減圧下での濃縮によって残渣を得て、

50

I S C O (0 % → 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン) を利用してこれを精製して、表題生成物 (9 0 0 m g) を得た。

【 0 3 0 7 】

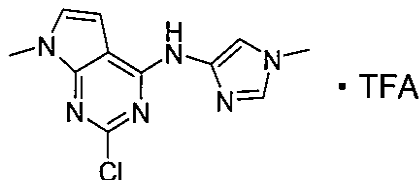
LCMS: 236 [M+H]⁺。

中間体 4 5

2-クロロ-7-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン・トリフルオロ酢酸塩

【 0 3 0 8 】

【化 5 5】



10

【 0 3 0 9 】

エタノール (1 2 m l) 中の 1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール (中間体 1 , 1 3 8 4 m g , 1 0 . 8 9 ミリモル) 及び P d 担持活性炭 (1 4 0 m g , 0 . 1 3 ミリモル) の混合物を H₂ 下に置いた。珪藻土 (C e l i t e (登録商標) ブランド) に通した濾過後、濾液を 2 , 4-ジクロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (中間体 4 6) 及び D I P E A (9 2 9 μ l , 5 . 3 2 ミリモル) へ加えて、得られる混合物を 9 0 °C で 1 5 時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈して、D C M / M e O H (1 0 %) で抽出した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得て、これを逆相 H P L C (G i l s o n (登録商標) クロマトグラフィー、M e C N / 水中 0 . 1 % T F A 5 % → 4 5 %) によって精製して、表題生成物 (3 0 0 m g) を得た。

20

【 0 3 1 0 】

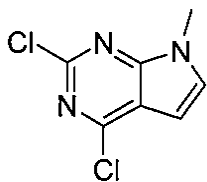
LCMS: 265 [M+H]⁺。

中間体 4 6

2,4-ジクロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【 0 3 1 1 】

【化 5 6】



30

【 0 3 1 2 】

2,4-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (2 3 7 0 m g , 1 2 . 6 1 ミリモル) をアセトニトリル (8 3 2 0 μ l) に溶かして、水素化ナトリウム (5 2 9 m g , 1 3 . 2 4 ミリモル) を少量ずつ加えた。この反応混合物を、ガスの発生が止むまで、室温で 3 0 分間攪拌した。ヨウ化メチル (8 6 7 μ l , 1 3 . 8 7 ミリモル) を加えて、得られる混合物を 3 0 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を水へ注いで、D C M / M e O H で抽出した。有機層の減圧下での濃縮によって残渣を得て、I S C O (0 % → 1 0 0 % D C M / E t O A c) を利用してこれを精製して、表題生成物 (2 . 1 g) を得た。

40

【 0 3 1 3 】

LCMS: 204 [M+H]⁺。

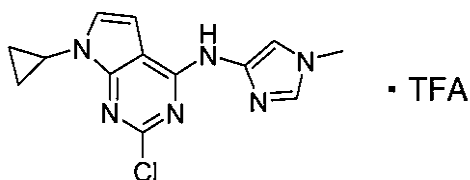
中間体 4 7

2-クロロ-7-シクロプロピル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン・トリフルオロ酢酸塩

【 0 3 1 4 】

50

【化 5 7】



【0315】

中間体 43 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2, 4-ジクロロ-7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン（中間体 48, 270 mg, 1.18 ミリモル）と 1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中間体 36, 604 mg, 3.55 ミリモル）を反応させて、逆相 HPLC（G i l s o n（登録商標）クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% TFA 0%→50%）による精製の後で、表題生成物（200 mg）を得た。

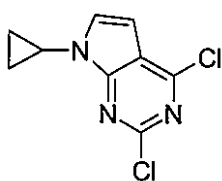
10

【0316】

LCMS: 291 [M+H]⁺。中間体 482, 4-ジクロロ-7-シクロプロピル-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン

【0317】

【化 5 8】



20

【0318】

2, 4-ジクロロ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン（1 g, 5.32 ミリモル）、酢酸銅（I I）（1.449 g, 7.98 ミリモル）、ピリジン（2.151 ml, 26.59 ミリモル）、及びシクロプロピルボロン酸（1.142 g, 13.30 ミリモル）を乾燥空気下に 90 °C で 36 時間加熱した。この反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣を EtOAc と水の間に分配した。有機層を採取し、乾燥させ、減圧下に濃縮して粗製の混合物を得て、ISCO（0%→30%ヘキサン/EtOAc）を利用してこれを精製して、表題生成物（270 mg）を得た。

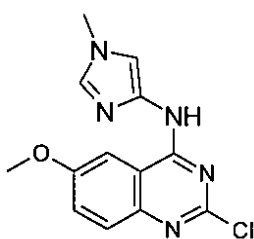
30

【0319】

LCMS: 230 [M+H]⁺。中間体 492-クロロ-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン

【0320】

【化 5 9】



40

【0321】

エタノール（12.2 ml）中の 1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体 1, 1895 mg, 14.91 ミリモル）及び Pd 担持活性炭（200 mg, 1.88 ミリモル）の混合物を H₂ 下に 3 時間置いた。珪藻土（C e l i t e（登録商標）ブラン

50

ド)に通した濾過後、2, 4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン(中間体50, 2277mg, 9.94ミリモル)のMeCN(12.2ml)及びDIPEA(8680μl, 49.70ミリモル)溶液へ濾液を加えて、得られる混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈して、DCM/MeOH(10%)で抽出した。濾過後に表題生成物(710mg)を白色のふわふわした固形物として採取した。

【0322】

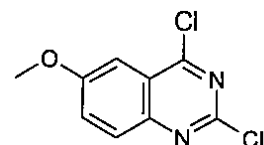
LCMS: 291 [M+H]⁺。

中間体50

2, 4-ジクロロ-6-メトキシキナゾリン

【0323】

【化60】



【0324】

6-メトキシキナゾリン-2, 4-ジオール(中間体51, 1.91g, 9.94ミリモル)及びN, N-ジメチルアニリン(1.260ml, 9.94ミリモル)のPOCl₃(13.90ml, 149.09ミリモル)溶液を還流で4時間加熱した。この反応混合物を室温へ冷やして減圧下に濃縮して、表題生成物を得た。表題生成物をさらに精製せずに、後続の工程に使用した。

【0325】

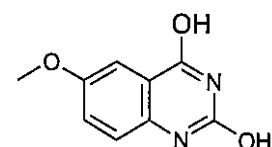
LCMS: 230 [M+H]⁺。

中間体51

6-メトキシキナゾリン-2, 4-ジオール

【0326】

【化61】



【0327】

2-アミノ-5-メトキシ安息香酸(4g, 23.93ミリモル)及び尿素(5.89g, 98.11ミリモル)の混合物を微粉碎して、220℃で30分間加熱した。室温へ冷却後、NaOH(38.3ml, 38.29ミリモル、1N水溶液)を加えた。この混合物を完全な溶解が生じるまで加熱してから、そのまま周囲温度で冷やした後で、それを固体CO₂上へ注いだ。白色の沈殿が生じて、この混合物を濾過し、冷水で数回洗浄して乾燥させて、表題生成物(1.91g)を得た。

【0328】

LCMS: 192 [M+H]⁺。

中間体52

2-クロロ-7-メトキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン

【0329】

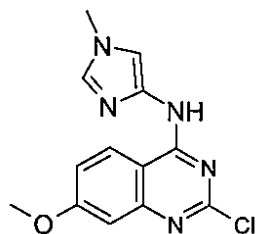
10

20

30

40

【化 6 2】



【0 3 3 0】

エタノール（8672 μ l）中の1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体1, 1344 mg, 10.58ミリモル）及びPd担持活性炭（200 mg, 1.88ミリモル）の混合物を H_2 下に3時間置いた。珪藻土（Celite（登録商標）ブランド）に通した濾過後、2, 4-ジクロロ-7-メトキシキナゾリン（中間体53, 1615 mg, 7.05ミリモル）のMeCN（8672 μ l）及びDIPEA（6157 μ l, 35.25ミリモル）溶液へ濾液を加えて、得られる混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水で希釈して、DCM/MeOH（10%）で抽出した。ISCO（0%→10% MeOH/DCM）を利用する精製の後で、表題生成物（710 mg）を白色の固形物として得た。

10

【0 3 3 1】

LCMS: 291 $[M+H]^+$ 。

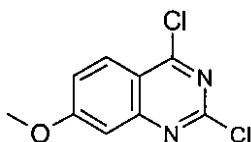
20

中間体 5 3

2, 4-ジクロロ-7-メトキシキナゾリン

【0 3 3 2】

【化 6 3】



【0 3 3 3】

中間体50の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-メトキシキナゾリン-2, 4-ジオール（中間体54, 1.35 g, 7.02ミリモル）、N, N-ジメチルアニリン（0.890 ml, 7.02ミリモル）、及びPOCl₃（9.82 ml, 105.37ミリモル）を反応させて表題生成物を得て、これをさらに精製せずに、後続の工程に使用した。

30

【0 3 3 4】

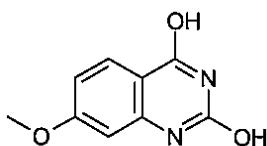
LCMS: 230 $[M+H]^+$ 。

中間体 5 4

7-メトキシキナゾリン-2, 4-ジオール

【0 3 3 5】

【化 6 4】



【0 3 3 6】

中間体51の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-アミノ-4-メトキシ安息香酸（5 g, 29.91ミリモル）と尿素（7.36 g, 122.64ミリモル）を反応させて、表題生成物（1.91 g）を茶褐色の固形物として得た。

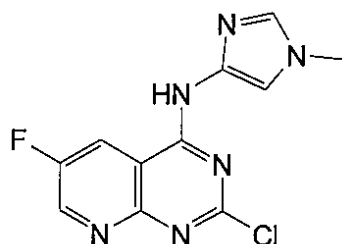
50

【0337】

LCMS: 192 [M+H]⁺。中間体 5 52-クロロ-6-フルオロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリ
ド [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【0338】

【化65】



10

【0339】

中間体 5 2 の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体 1，0.770 g，6.05 ミリモル）と 2,4-ジクロロ-6-フルオロピリド [2, 3-d] ピリミジン（中間体 5 6，1.1 g，5.05 ミリモル）を反応させて、表題生成物（1.010 g，71.8%）を黄色の固形物として得た。

20

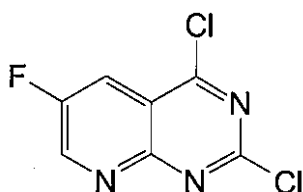
【0340】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.82 (s, 3H) 7.49-7.81 (m, 2H) 9.06-9.39 (m, 2H)。LCMS: 279.0 [M+H]⁺。

中間体 5 62,4-ジクロロ-6-フルオロピリド [2, 3-d] ピリミジン

【0341】

【化66】



30

【0342】

6-フルオロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2,4-ジオール（中間体 5 7，2.5 g，13.80 ミリモル）の無水トルエン（28 mL）攪拌懸濁液へ N₂ 雰囲気下に DIPEA（7.23 mL，41.41 ミリモル）をゆっくり加えた。この反応混合物を 70 °C で 30 分間加熱してから、室温へ冷やした後で、POCl₃（3.86 mL，41.41 ミリモル）を添加した。得られる反応混合物を 100 °C で 3 時間加熱した後で冷やして、真空で濃縮して残渣を得た。ISCO（25%ヘキサン/EtOAc）を利用する精製によって、表題生成物を得た。

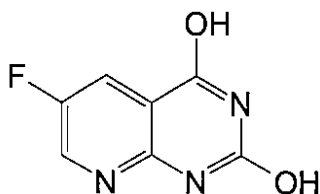
40

【0343】

LCMS: 218.0 [M+H]⁺。中間体 5 76-フルオロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2,4-ジオール

【0344】

【化 6 7】



【0 3 4 5】

2-アミノ-5-フルオロニコチン酸（中間体 5 8，1.04 g，6.66 ミリモル）及び尿素（1.640 g，27.31 ミリモル）の混合物を微粉碎して、210℃まで30分間加熱した。室温へ冷却後、2N NaOH（5.33 ml，10.66 ミリモル）を加えた。この混合物を、完全な溶解が生じるまで加熱し、引き続きそのまま周囲温度付近へ冷やした後で、それを固体CO₂上へ注いだ。白色の沈殿が生じて、濾過し、この白色の固形物を冷水（3x）で洗浄した。この固形物を氷酢酸（10 mL）に懸濁させて、この混合物を100℃で1時間加熱し、冷却して濾過して、表題生成物（0.368 g，30.5%）を白色の固形物として得た。LCMS: 182.1 [M+H]⁺。

10

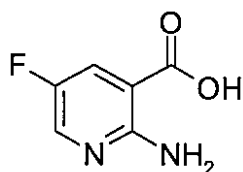
【0 3 4 6】

中間体 5 82-アミノ-5-フルオロニコチン酸

【0 3 4 7】

20

【化 6 8】



【0 3 4 8】

2-クロロ-5-フルオロニコチン酸（5 g，28.48 ミリモル）の（（2，4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（8.56 ml，56.97 ミリモル）溶液を100℃で一晩加熱した。この反応混合物を真空下に濃縮して、水とDCMの間に分配した。有機層の蒸発によって暗褐色の残渣を得て、これをTFA（8.78 ml，113.93 ミリモル）に溶かして、得られる混合物を30分間攪拌した。生じた沈殿を濾過により捨てて、濾液の減圧下での濃縮によって残渣を得た。この残渣をHCl（1N，200 mL）に溶かして、この水溶液をEt₂Oで洗浄して減圧下に蒸発させて、固形物を得た。この固形物をDCM／ヘキサンで洗浄し、真空オーブンにおいて一晩乾燥させて、表題生成物（1.6 g）として特性決定した。

30

【0 3 4 9】

LCMS: 156.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.23 (d, J=3.01 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.95, 3.11 Hz, 1H)。

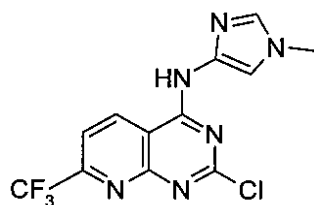
中間体 5 9

40

2-クロロ-N-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7-（トリフルオロメチル）ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン

【0 3 5 0】

【化 6 9】



50

【0351】

中間体52の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体1，1.024g，8.06ミリモル）と2,4-ジクロロ-7-（トリフルオロメチル）ピリド[2,3-d]ピリミジン（中間体60，1.8g，6.72ミリモル）を反応させて表題生成物（1.100g，49.8%）を得て、これをさらに精製せずに、次の工程に使用した。

【0352】

LCMS: 329.0 [M+H]⁺。

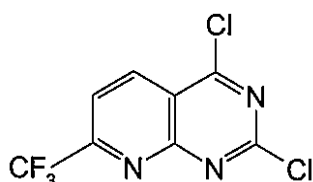
中間体60

2,4-ジクロロ-7-（トリフルオロメチル）ピリド[2,3-d]ピリミジン

10

【0353】

【化70】



【0354】

中間体56の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-（トリフルオロメチル）ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール（中間体61，1.66g，7.18ミリモル）とPOCl₃（2.008mL，21.55ミリモル）を反応させて表題生成物（1.940g）を得て、これをさらに精製せずに、次の工程に使用した。

20

【0355】

LCMS: 268.0 [M+H]⁺。

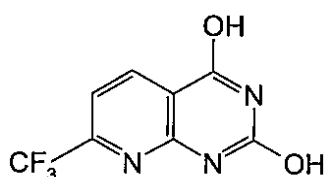
中間体61

7-（トリフルオロメチル）ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジオール

【0356】

【化71】

30



【0357】

中間体57の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-アミノ-6-（トリフルオロメチル）ニコチン酸（中間体24，1.9g，9.22ミリモル）と尿素（3.32g，55.31ミリモル）を反応させて、表題生成物（1.660g，78%）を白色の固形物として得た。

【0358】

LCMS: 233.1 [M+H]⁺。

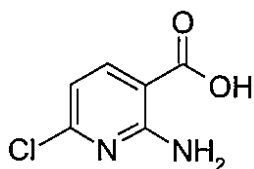
中間体62

2-アミノ-6-クロロニコチン酸

40

【0359】

【化72】



50

【0360】

2, 6-ジクロロニコチン酸 (10 g, 52.08ミリモル) 及び (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (15.65 ml, 104.17ミリモル) のピリジン (21.06 ml, 260.42ミリモル) 溶液を 100℃で一晩加熱した。この反応混合物を真空下に濃縮して、水とDCMの間に分配した。有機層の蒸発によって暗褐色の残渣を得て、これをTFA (8.78 ml, 113.93ミリモル) に溶かして、得られる混合物を30分間攪拌した。生じた沈殿を濾過により捨てて、濾液の減圧下での濃縮によって残渣を得た。この残渣をHCl (1 N, 200 mL) に溶かして、この水溶液をEt₂Oで洗浄して減圧下に蒸発させて、固形物を得た。この固形物をDCM/ヘキサンで洗浄し、真空オーブンにおいて一晩乾燥させて、表題生成物 (6.8 g) として特性決定した。

10

【0361】

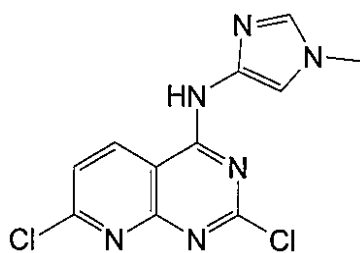
LCMS: 172.2 [M+H]⁺。

中間体 6 3

2, 7-ジクロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン

【0362】

【化73】



20

【0363】

中間体 5 2 の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール (中間体 1, 261 mg, 2.06ミリモル) と 2, 4, 7-トリクロロピリド [2, 3-d] ピリミジン (中間体 6 4, 402 mg, 1.71ミリモル) を反応させて表題生成物 (365 mg, 72.1%) を得て、これをさらに精製せずに、次の工程に使用した。LCMSによって、標的化合物を確認した。

30

【0364】

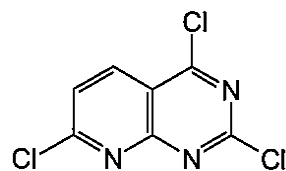
LCMS: 297.3 [M+H]⁺。

中間体 6 4

2, 4, 7-トリクロロピリド [2, 3-d] ピリミジン

【0365】

【化74】



40

【0366】

中間体 5 6 の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-クロロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール (中間体 6 5, 1.744 g, 8.83ミリモル) と POCl₃ (2.468 mL, 26.48ミリモル) を反応させて、ISCOを利用する精製の後で表題生成物 (1.030 g) を得た。

【0367】

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.61 (d, J=8.67 Hz, 1H) 8.46 (d, J=8.67 Hz, 1H)。LCMS: 235.8 [M+H]⁺。

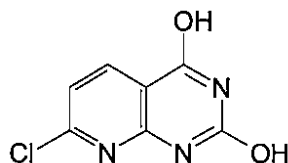
中間体 6 5

50

7-クロロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオール

【0368】

【化75】



【0369】

2-アミノ-6-クロロニコチンアミド（中間体66，1.86g，10.84ミリモル）の無水トルエン（181ml）攪拌溶液（0.06M）へN₂雰囲気下に塩化オキサリル（1.651g，13.01ミリモル）を滴下形式で加えた。得られる混合物を還流（115℃）で4時間加熱してすぐにそれを冷やして、さらに16時間攪拌した。この粗製の反応混合物を真空でその半量へ濃縮し、濾過して、所望の生成物（1.740g，81%）をさらに精製せずに使用するのに好適に純粋な形態で得た。

10

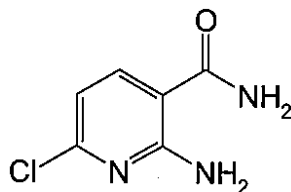
【0370】

LCMS: 200.1 [M+H]⁺。中間体662-アミノ-6-クロロニコチンアミド

【0371】

【化76】

20



【0372】

2-アミノ-6-クロロニコチン酸（中間体62，2.3g，13.33ミリモル）の無水THF（44ml）0.3M溶液へN₂雰囲気下に塩化チオニル（3.20ml，43.98ミリモル）を滴下形式で加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌してすぐに、これを真空で濃縮して、黄色の固体残渣を得た。この粗製の固形物をTHF（44ml）に溶かして、揮発物質を減圧下に除去した（この方法を2回繰り返した）。最後に、この黄色の固形物をTHF（44ml）に再び溶かして、この溶液にアンモニアガスを1時間泡立てて入れた。得られる沈殿を濾過によって除去し、濾液を真空で濃縮して黄色の沈殿を得て、これを50℃で、水で摩砕し、乾燥させて、表題生成物（1.860g，81%）として特性決定した。

30

【0373】

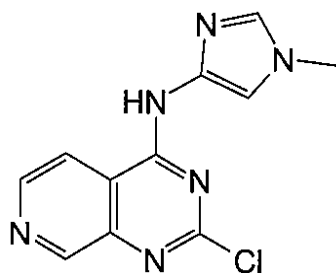
中間体672-クロロ-N-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）ピリド [3, 4-d]

40

] ピリミジン-4-アミン

【0374】

【化 7 7】



【0 3 7 5】

10

中間体 5 2 の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体 1，381 mg，3.00 ミリモル）と 2,4-ジクロロピリド [3, 4-d] ピリミジン（500 mg，2.50 ミリモル）を反応させて、表題生成物を得た。

【0 3 7 6】

LCMS: 261.0 [M+H]⁺。

中間体 6 8

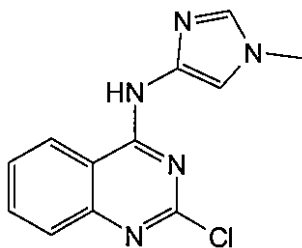
2-クロロ-N-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）キナゾリン-4-ア

ミン

【0 3 7 7】

20

【化 7 8】



【0 3 7 8】

30

中間体 5 2 の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（中間体 1，429 mg，3.38 ミリモル）と 2,4-ジクロロキナゾリン（560 mg，2.81 ミリモル）を反応させて、ISCO（5%→10% MeOH/DCM）を利用する精製の後で表題生成物（530 mg）を得た。

【0 3 7 9】

中間体 6 9

6-クロロ-N-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミン

【0 3 8 0】

【化 7 9】

40



【0 3 8 1】

4, 6-ジクロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン（中間体 7 0，3.168 g，11.60 ミリモル）のエタノール（60 mL）溶液へ TEA（4.04 mL，29.00 ミリモル）に続いて 1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン塩酸塩（中間体 3 6，1.549 g，11.60 ミ

50

リモル)を加えた。得られる混合物を60℃で2時間加熱した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得て、ISCO(EtOAc/ヘキサン 0→80%)を利用してこれを精製して、表題生成物(1.56g)を得た。

【0382】

LCMS: 334 [M+H]⁺。

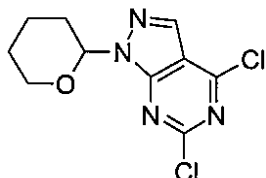
中間体70

4,6-ジクロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ
[3,4-d]ピリミジン

【0383】

【化80】

10



【0384】

4,6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(中間体71, 2g, 10.58ミリモル)及びp-Ts-OH(0.201g, 1.06ミリモル)のDCM(30mL)及びTHF(30.0mL)溶液へ3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.335g, 15.87ミリモル)を加えた。得られる溶液を周囲温度で一晩攪拌してすぐに、揮発物質を減圧下に除去した。残った残渣をDCMに溶かして、有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、水、塩水で洗浄して、乾燥(MgSO₄)させた。揮発物質の減圧下での蒸発によって、表題生成物(2.80g)を得た。

20

【0385】

LCMS: 273[M+H]⁺。

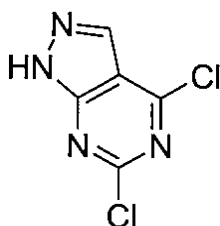
中間体71

4,6-ジクロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

【0386】

【化81】

30



【0387】

オキシ塩化リン(60mL, 643.70ミリモル)及びN,N-ジメチルアニリン(20mL, 138.06ミリモル)の混合物へ1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6(5H,7H)-ジオン(10g, 65.74ミリモル)をゆっくり加えた。得られる溶液を110℃で2時間加熱してすぐに、過剰のPOCl₃を蒸発させた。この粗製の混合物を碎氷(100mL)上へ注いで、この水層をエーテル(300mL x 3)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、真空で蒸発させて、表題生成物(9.14g)を得た。

40

【0388】

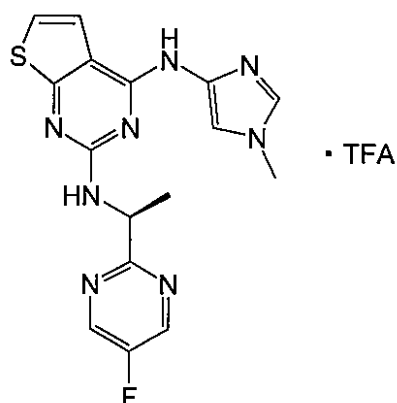
実施例1

N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

50

【0389】

【化82】



10

【0390】

マイクロ波管に2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体7, 287mg, 1.08ミリモル)、(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 192mg, 1.08ミリモル)、n-BuOH(5mL)、及びトリエチルアミン(0.376mL, 2.70ミリモル)を入れた。この反応混合物をマイクロ波において160℃で3時間加熱した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得た。この残渣を逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、2%→59% MeCN/H₂O(0.1% TFA), 35分、Xterra Prep, 100mg/mL, 3.0mL注入、254nm)によって精製した。画分の真空での濃縮によって、表題生成物(155mg)を黄色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0391】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (s, 2H) 8.20 (d, 1H) 7.97 (bs, 1H) 7.52 (bs, 1H) 7.29 (d, 1H) 5.43 (q, 1H) 3.90 (s, 3H) 1.72 (d, 3H)。

LCMS: 371 [M+H]⁺。

30

【0392】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0393】

カラム寸法: 2 x 25 cm, 10 μ

移動相: 50:50:0.1 ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン

流速 (mL/分): 20 mL/分

検出 (nm): 220 nm

精製後の純度確認

試料純度をAD-Hカラムで確認した。

40

【0394】

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 10 μ

移動相: 50:50:0.1 ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン

流速: 1.0 mL/分

検出: 220 nm

実施例1(a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー(A)

50

第一流出化合物は、9.36分の保持時間、>98% eeを有した。

【0395】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.72 (s, 2H) 7.83 (d, 1H) 7.47 (bs, 2H) 7.07 (d, 1H) 5.41 (q, 1H) 3.82 (s, 3H) 1.64 (d, 3H)。

LCMS: 371 [M+H]⁺。

【0396】

実施例1(b) – 第二流出化合物

N² – [1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) チエノ [2, 3 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン、
エナンチオマー (B)

10

第二流出化合物は、23.82分の保持時間、>98% eeを有した。

【0397】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H) 7.80 (d, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.05 (d, 1H) 5.41 (q, 1H) 3.82 (s, 3H) 1.63 (d, 3H)。

LCMS: 371 [M+H]⁺。

【0398】

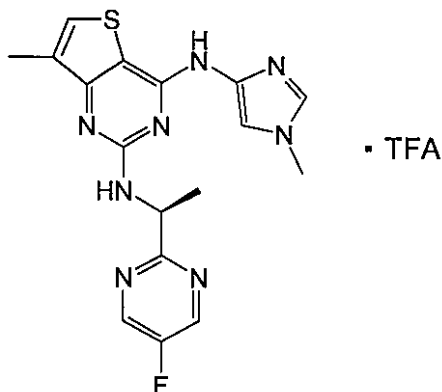
実施例2

N² – [(1 S) – 1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – 7 – メチル
– N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) チエノ [3, 2 – d] ピリミジ
ン – 2, 4 – ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

20

【0399】

【化83】



30

【0400】

実施例1の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-7-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン(中間体8, 276mg, 0.99ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 175mg, 0.99ミリモル)を反応させて、表題生成物(126mg)を黄色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

40

【0401】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.79 (s, 2H) 7.97 (bs, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 5.46 (q, 1H) 3.91 (s, 3H) 2.40 (s, 3H) 1.70 (d, 3H)。LCMS: 385 [M+H]⁺。

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLC (Chiralpak (登録商標) ADカラム) を使用して、表題生成物のR及びSエナンチオマーを分離させた。

【0402】

カラム寸法: 2 x 25 cm, 10 μ

移動相: 50:50:0.1 ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン

50

流速 (m l / 分) : 2 0 m l / 分

検出 (nm) : 2 2 0 nm

精製後の純度確認

試料純度を A D - H カラムで確認した。

【0403】

カラム寸法 : 4 . 6 x 2 5 0 mm , 1 0 μ

移動相 : 5 0 : 5 0 : 0 . 1 ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン

流速 : 1 . 0 m l / 分

検出 : 2 2 0 nm

実施例 2 (a) - 第一流出化合物

10

N² - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 7 - メチル - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、8 . 3 8 分の保持時間、> 9 8 % e e を有した。

【0404】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H) 7.47-7.41 (m, 3H) 5.42 (q, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.26(s, 3H) 1.63 (d, 3H)。LCMS: 385 [M+H]⁺。

実施例 2 (b) - 第二流出化合物

N² - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 7 - メチル - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、エナンチオマー (B)

20

第二流出化合物は、1 5 . 8 2 分の保持時間、> 9 8 % e e を有した。

【0405】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H) 7.47-7.41 (m, 3H) 5.42 (q, 1H) 3.82 (s, 3H) 2.26(s, 3H) 1.63 (d, 3H)。LCMS: 385 [M+H]⁺。

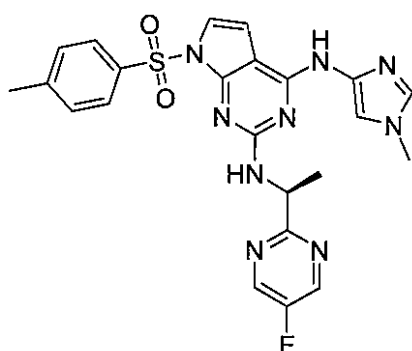
実施例 3

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

30

【0406】

【化 8 4】



40

【0407】

マイクロ波管において、2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-[(4-メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン-4-アミン (中間体 10, 90 mg)、(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体 6, 881 mg, 4.96 ミリモル)、及び DIPEA (1.084 mL, 6.21 ミリモル) を n-BuOH (5 mL) に溶かした。この反応混合物をマイクロ波反応機において 180 °C で 3 時間加熱した。LCMS によって示されるように、反応の完了後、この反応混合物を真空中で蒸発させて茶褐色の残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー (DCM 中 4 % MeOH, 0.4 % NH₄OH

50

）によって精製して、表題生成物（350mg，56％）を黄色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0408】

LCMS: 508 [M+H]⁺。

表題生成物は、以下の手順によっても合成した：

DMA（99mL）中の（1S）-1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エタンアミン塩酸塩（中間体6，5290mg，29.79ミリモル）、2-クロロ-N-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-4-アミン（中間体10，6000mg，14.89ミリモル）、酢酸パラジウム（II）（334mg，1.49ミリモル）、（R）-（-）-1-〔（S）-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル〕エチルジ-*t*-ブチルホスフィン〕（1302mg，2.38ミリモル）、及びCS₂CO₃（1940mg，59.57ミリモル）の混合物を真空中に室温で10分間攪拌した。この反応フラスコを窒素で再充填して、引き続き90℃で一晩加熱した。この反応混合物をDCM/MeOH（10％）で希釈して、有機層を水で洗浄した。有機層の減圧下での濃縮によって残渣を得て、ISCO（0％→20％ MeOH/DCM）を利用してこれを精製して、表題生成物をエナンチオマーの混合物として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0409】

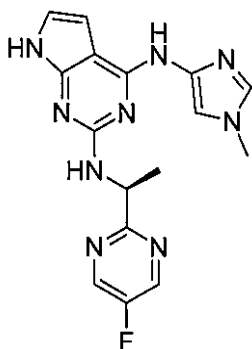
LCMS: 506 [M+H]⁺。

実施例4

N²-〔（1S）-1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エチル〕-N⁴-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジアミン

【0410】

【化85】



【0411】

N²-〔（1S）-1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エチル〕-N⁴-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7-〔（4-メチルフェニル）スルホニル〕-7H-ピロロ〔2，3-d〕ピリミジン-2，4-ジアミン（実施例3，270mg，0.53ミリモル）及びCS₂CO₃（520mg，1.60ミリモル）をMeOH（1.0mL）及びTHF（1.0mL）に溶かした。この反応混合物を50℃で5時間加熱した。この混合物をDCMとH₂Oで希釈して、分離させた。有機層を採取し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、残渣を得た。この残渣をISCOクロマトグラフィー（DCM中4％ MeOH，0.4％ NH₄OH）によって精製して、表題生成物（45mg）を茶褐色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0412】

表題生成物は、以下の手順によっても合成した：

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7\text{-} [(4\text{-メチルフェニル}) \text{スルホニル}] - 7\text{H-ピロロ} [2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン}$ （実施例 3, 7613 mg, 15ミリモル）及び KOH（16.8 g, 300.00ミリモル）の水（10mL）、メタノール（10mL）、及び 1, 4-ジオキサン（52mL）溶液を 55℃で一晩加熱した。この反応混合物を HCl で pH = 3 へ酸性化して、DCM で洗浄した。水層を $NaHCO_3$ で pH 8 へ中和して、DCM/MeOH（10%）で抽出した。有機層を減圧下に濃縮して、残渣を得た。この残渣を、ISCO（0%→80% DCM/アセトン/2% NH_4OH ）を利用して精製して、表題生成物をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。 1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 5.39 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.59 (d, 4H)。LCMS: 354 $[M+H]^+$ 。

10

【0413】

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC (Chiralpak (登録商標) AD カラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

【0414】

カラム寸法：50 x 500 mm, 20 μ

20

移動相：1 : 1 : 0.1% メタノール : エタノール : ジエチルアミン

流速 (ml/分) : 120

検出 (nm) : 220

精製後の純度確認

試料純度を Chiralpak (登録商標) AD で確認した。

【0415】

カラム寸法：4.6 x 100 mm, 5 μ

移動相：60% : 40% : 0.4% 二酸化炭素 : メタノール : ジエチルアミン

流速：5.0 ml/分

検出：220 nm

30

実施例 4 (a) - 第一流出化合物

$N^2 - [1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7\text{H-ピロロ} [2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (A)}$

第一流出化合物は、1.64 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0416】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s, 2H), 7.47 (d, J=1.51 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.13 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.37 (d, J=3.58 Hz, 1H), 5.39 (q, J=7.03 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.97 Hz, 4H)。

【0417】

40

LCMS: 354 $[M+H]^+$ 。

実施例 4 (b) - 第二流出化合物

$N^2 - [1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) - 7\text{H-ピロロ} [2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (B)}$

第二流出化合物は、3.21 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0418】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.48 (d, J=1.51 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.13 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.37 (d, J=3.58 Hz, 1H), 5.39 (q, J=7.03 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.97 Hz, 4H)。LCMS: 354 $[M+H]^+$ 。

50

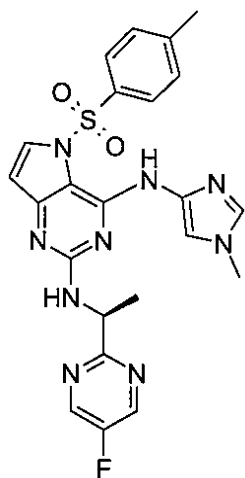
【0419】

実施例 5

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン

【0420】

【化86】



10

20

【0421】

実施例3の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-[(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-4-アミン (中間体12, 65mg, 0.16ミリモル) と (1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体6, 114mg, 0.64ミリモル) を反応させて、表題生成物 (25mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0422】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 1H) 8.54 (s, 2H) 7.62 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.54 (d, J=8.34 Hz, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.14 (d, J=8.08 Hz, 2H) 6.33 (d, J=3.79 Hz, 1H) 5.21 (q, J=7.07 Hz, 1H) 3.69 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 1.46 (d, J=7.07 Hz, 3H)。LCMS: 508 [M+H]⁺。

30

【0423】

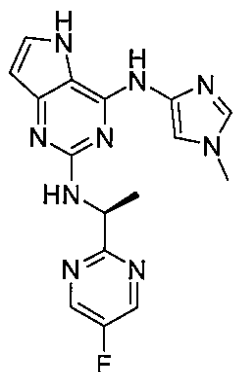
実施例 6

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン

【0424】

【化87】

40



50

【0425】

実施例4の合成についての記載に類似した手順を使用して、 N^2 - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] - 5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2, 4-ジアミン(実施例5, 25mg, 0.05ミリモル)を反応させて、表題生成物(13mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0426】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.59 (s, 2H) 7.39 (s, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.21 (d, $J=3.03$ Hz, 1H) 6.09 (d, $J=2.78$ Hz, 1H) 5.29 (q, $J=6.91$ Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 1.52 (d, $J=6.82$ Hz, 3H)。LCMS: 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 10

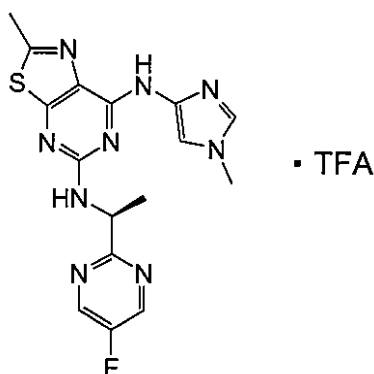
【0427】

実施例7

N^5 - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 2-メチル - N^7 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-5, 7-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0428】

【化88】



20

【0429】

n -BuOH (2mL)中の5-クロロ-2-メチル- N - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3]チアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-7-アミン(中間体13, 250mg, 0.87ミリモル)及び(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6)の混合物へDIEAを加えた。この混合物を70℃で一晩加熱した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得て、これを逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、5%→65% MeCN/ H_2O 中0.1% TFA)によって精製して、表題生成物(140mg, 47.5%)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0430】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.43 (d, $J=1.70$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J=6.97$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.52 (d, $J=6.97$ Hz, 3H)。LCMS: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 40

【0431】

カラム及び溶媒の条件

キラルSFC(Chiralcel OD-Hカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0432】

カラム寸法: 21 x 250mm, 5 μ

修飾剤: 0.4%ジメチルエチルアミン含有30%メタノール

流速: 60ml/分

50

出口圧力：100 バール

カラム温度：40 °C

波長：254 nm

精製後の純度確認

試料純度をOD-HカラムでのSFCによって確認した。

【0433】

カラム寸法：4.6 x 100 mm

修飾剤：0.4%ジメチルエチルアミン含有30%メタノール

流速：5 ml/分

出口圧力：120 バール

検出：254 nm

実施例7(a) - 第一流出化合物

N⁵ - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 2-メチル-N⁷ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-5, 7-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、1.63分の保持時間、>98% eeを有した。

【0434】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.42 (m, 2H), 5.25 (q, J=6.91 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.97 Hz, 3H)。LCMS: 386 [M+H]⁺。

実施例7(b) - 第二流出化合物

N⁵ - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 2-メチル-N⁷ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) [1, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン-5, 7-ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、2.39分の保持時間、>96.8% eeを有した。

【0435】

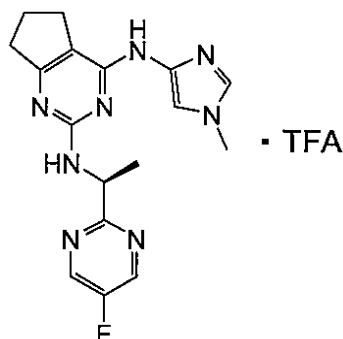
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 5.24 (d, J=7.16 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.97 Hz, 3H)。LCMS: 386 [M+H]⁺。

実施例8

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0436】

【化89】



【0437】

2-クロロ-N - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-4-アミン (中間体14, 350 mg, 1.4ミリモル) 及び (1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体6, 298 mg, 1.68ミリモル) のn-BuOH (2 mL) 懸濁液へDIPEA (0.734 mL, 4.21ミリモル) を加えて、この混合物をマイクロ波において150 °Cまで6時間加熱した。揮発物質を減圧下に蒸発させて残渣を得た。逆相HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、5%→50% MeCN/H₂O中

10

20

30

40

50

0.1% TFA) による精製によって、表題生成物 (310 mg, 47.2%) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0438】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 5.21 (q, J=6.78 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (t, J=7.72 Hz, 2H), 2.73 (t, J=7.35 Hz, 2H), 2.15 (quin, J=7.54 Hz, 2H), 1.56 (d, J=6.97 Hz, 3H)。LCMS: 355 [M+H]⁺。

【0439】

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC (Chiralpak (登録商標) AD) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

10

【0440】

カラム寸法: 50 x 500 mm, 20 μ

移動相 B: 1:1 メタノール: エタノール、添加剤: 0.1% ジエチルアミン

流速 (ml/分): 120 ml/分

検出 (nm): 220

精製後の純度確認

試料純度をキラル HPLC によって確認した。

【0441】

カラム: Chiralpak (登録商標) AD

20

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 10 μ

移動相 B: 1:1 メタノール: エタノール、添加剤: 0.4% ジエチルアミン

流速 (ml/分): 1 ml/分

検出 (nm): 254

実施例 8 (a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、2.69 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0442】

30

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.22 (m, 0 H), 5.23 (q, J=6.97 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 1.96 (quin, J=7.54 Hz, 2H), 1.48 (d, J=7.16 Hz, 3H)。LCMS: 355.1 [M+H]⁺。

【0443】

実施例 8 (b) - 第二流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、3.86 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0444】

40

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (s, 2H), 7.24 (m, 2H), 5.23 (q, J=6.91 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.59 (m, 4H), 1.96 (quin, J=7.49 Hz, 2H), 1.48 (d, J=6.97 Hz, 3H)。LCMS: 355.1 [M+H]⁺。

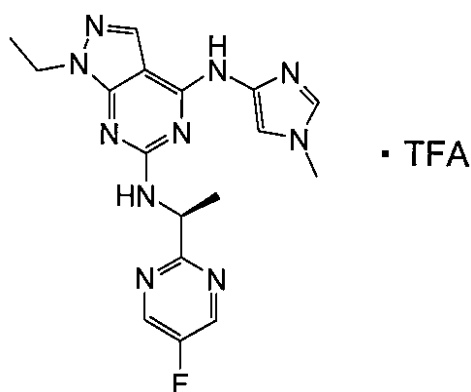
【0445】

実施例 9

1-エチル-N⁶ - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0446】

【化 90】



10

【0447】

1-エチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(中間体19, 190 mg, 0.59ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 126 mg, 0.71ミリモル)をNMP(2 mL)に溶かして、TEA(0.330 mL, 2.36ミリモル)を加えた。この反応物を160℃で一晩加熱した。この反応混合物をEtOAcと水の間に分離させ、塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させた。真空での濃縮によって、茶褐色のオイル(543 mg)を得た。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、Atlantis分取用T3カラム、19 x 100 mm, 100 mg/mL, 400 μL注入、15~34% MeCN/水/0.1% TFA, 溶出時間: 8分、検出240 nmを使用する)による精製。画分の真空での濃縮によって、表題生成物(33 mg)を固体の茶褐色残渣の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0448】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H) 8.47 (br. s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.37 (q, 1H) 4.16 (q, 2H) 3.96 (s, 3H) 1.64 (d, 3H) 1.30 (t, 3H)。

LCMS: 383 [M+H]⁺。

30

【0449】

カラム及び溶媒の条件

キラルSFC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0450】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 5 μ

修飾剤: 0.4%ジメチルエチルアミン含有40%メタノール

流速(mL/分): 60

出口圧力(バー): 100

検出(nm): 220

40

精製後の純度確認

試料純度をAD-HカラムでのSFCによって確認した。

【0451】

カラム寸法: 4.6 x 100 mm

修飾剤: 0.4%ジメチルエチルアミン含有40%メタノール

流速: 5 mL/分

出口圧力: 120 バー

検出: 254 nm

実施例9(a)-第一流出化合物

1-エチル-N⁶-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(

50

1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン、エナンチオマー(A)

第一流出化合物は、1.13分の保持時間、>98% eeを有した。

【0452】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H) 7.84 (br. s, 1H) 7.55 (br. s, 1H) 7.43 (br. s, 1H) 5.39 (q, 1H) 3.96-4.33 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 1.61 (d, 3H) 1.19-1.49 (m, 3H)。LCMS: 383 [M+H]⁺。

【0453】

実施例9(b)-第二流出化合物

1-エチル-N⁶-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン、エナンチオマー(B)

10

第二流出化合物は、1.88分の保持時間、>98% eeを有した。

【0454】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H) 7.82 (br. s, 1H) 7.54 (br. s, 1H) 7.43 (br. s, 1H) 5.39 (q, 1H) 4.16 (q, 2H) 3.78 (s, 3H) 1.60 (d, 3H) 1.31 (t, 3H)。LCMS: 383 [M+H]⁺。

【0455】

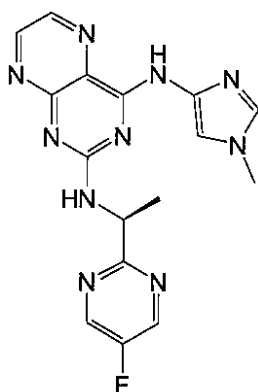
実施例10

N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プテリジン-2,4-ジアミン

20

【0456】

【化91】



30

【0457】

2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)プテリジン-4-アミン(中間体21, 135mg, 0.52ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 183mg, 1.03ミリモル)をブタン-1-オール(2mL)に懸濁させて、DIPEA(0.360mL, 2.06ミリモル)を加えた。この反応物をマイクロ波において160℃で36000秒間照射した。この反応混合物を真空中で濃縮すると、琥珀色のオイル(423mg)が残った。この材料をISCO(2~10% MeOH/DCM)によって精製した。画分の真空中での濃縮によって、表題生成物(72mg)を黄色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

40

【0458】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.67-8.80 (m, 2.36H) 8.61 (br. s., 0.56H) 8.36 (br. s, 1H) 7.79 (br. s., 0.43H) 7.55 (br. s., 0.37H) 7.43 (d, 1H) 5.30-5.72 (m, 1H) 3.59-4.04 (m, 3H) 1.49-1.81 (m, 3H)。LCMS: 367 [M+H]⁺。

【0459】

50

カラム及び溶媒の条件

キラル SFC (Chiralpak (登録商標) ADカラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

【0460】

カラム寸法：21 x 250 mm, 5 μ

修飾剤：0.4%ジメチルエチルアミン含有20%メタノール

流速 (ml/分)：40

出口圧力 (バー)：100

検出 (nm)：254

精製後の純度確認

試料純度を ADカラムでの SFC によって確認した。

10

【0461】

カラム寸法：4.6 x 250 mm

修飾剤：0.4%ジメチルエチルアミン含有20%メタノール

流速：2.5 ml/分

出口圧力：120 バー

検出：254 nm

実施例 10 (a) - 第一流出化合物

$N^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{プテリジン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (A)}$

20

第一流出化合物は、11.21 分の保持時間、97.7% ee を有した。

【0462】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.55-8.87 (m, 3H) 8.37 (d, 1H) 7.82 (br. s., 0.5 H) 7.56 (br. s., 0.5H) 7.43 (br. s, 1H) 5.35-5.70 (m, 1H) 3.76 (d, 3H) 1.67 (d, 3H)。LC-MS: 367 $[M+H]^+$ 。

【0463】

実施例 10 (b) - 第二流出化合物

$N^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{プテリジン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (B)}$

30

第二流出化合物は、15.52 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0464】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.49-8.88 (m, 3H) 8.37 (d, 1H) 7.88 (br. s., 0.5 H) 7.56 (br. s., 0.5H) 7.46 (d, 1H) 5.37-5.70 (m, 1H) 3.81 (d, 3H) 1.67 (d, 3H)。LC-MS: 367 $[M+H]^+$ 。

【0465】

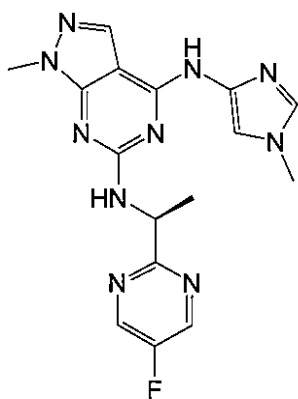
実施例 11

$N^6 - [(1S) - 1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 1 - \text{メチル} - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 1H - \text{ピラゾロ} [3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 4, 6 - \text{ジアミン}$

【0466】

40

【化 9 2】



10

【0467】

6-クロロ-1-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(中間体22, 2g, 7.58ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 1.482g, 8.34ミリモル)をブタン-1-オール(21.05ml)に懸濁させて、TEA(4.23ml, 30.34ミリモル)を加えた。この反応混合物をマイクロ波照射へ180℃で3時間処した。この反応混合物を濾過して、濾液を真空中で濃縮すると、茶褐色の半固形物(3.504g)が残った。この材料をISCO(5% MeOH/DCM, 均一濃度)によって精製した。画分の真空中での濃縮によって、表題生成物(1.579g)を黄色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0468】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H) 7.85 (br. s, 1H) 7.53 (br. s, 1H) 7.42 (s, 1H) 5.42 (q, 1H) 3.65-3.89 (m, 6H) 1.61 (d, 3H)。LCMS: 369[M+H]⁺。

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLC (Chiralpak (登録商標) ADカラム) を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

30

【0469】

カラム寸法: 50 x 500 cm, 20 μ

移動相: 100% MeOH

流速 (ml/分): 120 ml/分

検出 (nm): 220 nm

精製後の純度確認

試料純度をACカラムでのSFCによって確認した。

【0470】

カラム寸法: 4.6 x 100 mm, 5 μ

修飾剤: 0.1%ジメチルエチルアミン含有40%メタノール

流速: 5 ml/分

出口圧力: 120 バール

検出: 220 nm

実施例11(a) - 第一流出化合物

N⁶ - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 1-メチル-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、1.34分の保持時間、93.1% eeを有した。

40

【0471】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H) 7.84 (br. s, 1H) 7.53 (br. s, 1H) 7.42 (s, 1H) 5.42 (q, 1H) 3.65-3.89 (m, 6H) 1.61 (d, 3H)。

50

.43 (s, 1H) 5.42 (q, 1H) 3.60-3.89 (m, 6H) 1.61 (d, 3H)。LCMS: 369 [M+H]⁺。

実施例 1 1 (b) – 第二流出化合物

N⁶ – [1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – 1 – メチル – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) – 1 H – ピラゾロ [3, 4 – d] ピリミジン – 4, 6 – ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、2. 30 分の保持時間、> 98% ee を有した。

【0472】

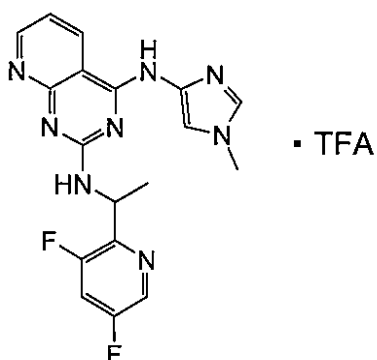
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H) 7.84 (br. s, 1H) 7.53 (br. s, 1H) 7.42 (s, 1H) 5.42 (q, 1H) 3.59-3.90 (m, 6H) 1.60 (d, 3H)。LCMS: 369 [M+H]⁺。

実施例 1 2

N² – [1 – (3, 5 – ジフルオロピリジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) ピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0473】

【化 9 3】



【0474】

2 – クロロ – N – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) ピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 4 – アミン (中間体 23, 260 mg, 1.00 mmol) と 1 – (3, 5 – ジフルオロピリジン – 2 – イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体 35, 158 mg, 1.00 mmol) を n – BuOH (5 mL) に懸濁させ、TEA (0.209 mL, 1.5 mmol) の添加を続けた。この反応混合物をマイクロ波において 170 °C で 5 時間照射した。揮発物質の真空下での蒸発によって残渣を得て、これを逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN / 水中 0.1% TFA 5% → 45%) によって精製して、表題生成物 (130 mg) をラセミ混合物として得た。

【0475】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.79 (d, 1H) 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.68 (dd, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.52 (dd, 1H) 5.74 (q, 1H) 3.90 (s, 3H) 1.698 (d, 3H)。LCMS: 383 [M+H]⁺。

【0476】

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC (Chiralpak (登録商標) AD カラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

【0477】

カラム寸法: 5 x 50 cm, 20 μ

移動相: メタノール / エタノール: ジエチルアミン (80:20:0.1 ヘキサン: (1:1))

流速 (mL / 分): 120 mL / 分

検出 (nm): 240 nm

精製後の純度確認

試料純度を Chiralpak (登録商標) AD – H カラムで確認した。

【0478】

カラム寸法：2.5 x 250 mm, 10 μ

移動相：80：20：0.1 ヘキサン：(1：1) メタノール／エタノール：ジエチルアミン

流速：1.0 ml / 分

検出：240 nm

実施例 12 (a) - 第一流出化合物

N^2 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー A

10

第一流出化合物は、12.21 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0479】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.53 (bs, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.40 (d, 1H) 7.57 (bs, 1H) 7.47 (dd, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.07 (dd, 1H) 5.74 (q, 1H) 3.58 (bs, 3H) 1.50 (d, 3H)。LCMS: 383 $[M+H]^+$ 。

【0480】

実施例 12 (b) - 第二流出化合物

N^2 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー B

20

第二流出化合物は、19.09 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0481】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.53 (s, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.41 (d, 1H) 8.24 (d, 1H) 7.63 (bs, 1H) 7.46 (dd, 1H) 7.33 (bs, 1H) 7.05 (dd, 1H) 5.69 (q, 1H) 3.65 (bs, 3H) 1.50 (d, 3H)。LCMS: 383 $[M+H]^+$ 。

【0482】

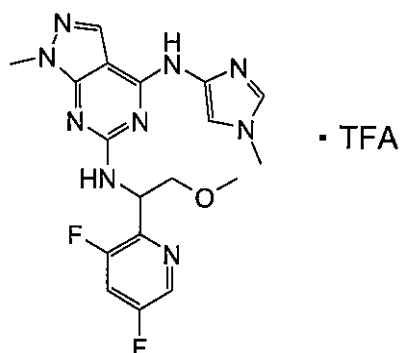
実施例 13

N^6 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) - 2-メトキシエチル] - 1-メチル- N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4, 6-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

30

【0483】

【化94】



40

【0484】

実施例 12 の合成についての記載に類似した手順を使用して、6-クロロ-1-メチル- N - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミン (中間体 22, 270 mg, 1.02 ミリモル) と (1R) - 1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) - 2-メトキシエタンアミン・(R) - マンデル酸塩 (中間体 32, 193 mg, 1.02 ミリモル) を反応させた。逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN / 水中 0.1% TFA 5% → 55%) による精製の後で、表題生成物 (340 mg) をラセミ混合物として黄色の

50

固形物の形態で得た。

【0485】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.52 (s, 1H) 8.37 (d, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.60 (ddd, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.79 (t, 1H) 3.79-3.92 (m, 8H) 3.40 (s, 3H)。

LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0486】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLC (Chiralpak (登録商標) ADカラム) を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0487】

カラム寸法: 5 x 50 cm, 20 μ

移動相: 80 : 20 : 0.1 ヘキサン: (1 : 1) メタノール/エタノール: ジエチルアミン

流速 (ml / 分): 120 ml / 分

検出 (nm): 240 nm

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak (登録商標) AD-Hカラムで確認した。

【0488】

カラム寸法: 2.5 x 250 mm, 10 μ

移動相: 80 : 20 : 0.1 ヘキサン: (1 : 1) メタノール/エタノール: ジエチルアミン

流速: 1.0 ml / 分

検出: 240 nm

実施例13 (a) - 第一流出化合物

$\text{N}^6 - [1 - (3, 5 - \text{ジフルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - \text{メトキシエチル}] - 1 - \text{メチル} - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 1\text{H} - \text{ピラゾロ} [3, 4 - \text{d}] \text{ピリミジン} - 4, 6 - \text{ジアミン、エナンチオマー (A)}$

第一流出化合物は、1.27分の保持時間、>98% eeを有した。

【0489】

LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例13 (b) - 第二流出化合物

$\text{N}^6 - [1 - (3, 5 - \text{ジフルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) - 2 - \text{メトキシエチル}] - 1 - \text{メチル} - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 1\text{H} - \text{ピラゾロ} [3, 4 - \text{d}] \text{ピリミジン} - 4, 6 - \text{ジアミン、エナンチオマー (B)}$

第二流出化合物は、2.06分の保持時間、>98% eeを有した。

【0490】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.52 (brs, 1H) 8.38 (d, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.60 (dd, 1H) 7.37 (br.s, 1H) 5.84 (t, 1H) 3.76-3.92 (m, 8H) 3.37 (s, 3H)。

LCMS: 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0491】

実施例14

$\text{N}^6 - [1 - (3, 5 - \text{ジフルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 1 - \text{メチル} - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 1\text{H} - \text{ピラゾロ} [3, 4 - \text{d}] \text{ピリミジン} - 4, 6 - \text{ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

【0492】

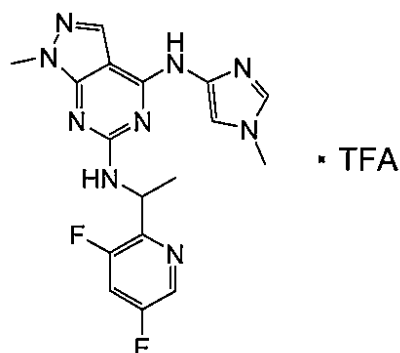
10

20

30

40

【化 9 5】



10

【0 4 9 3】

実施例 1 2 の合成についての記載に類似した手順を使用して、6-クロロ-1-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン(中間体 2 2, 3 0 0 m g, 1. 1 4 ミリモル)と1-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体 3 5, 1 8 0 m g, 1. 1 4 ミリモル)を反応させた。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー, MeCN/水中0. 1 % TFA 5→45%)による精製の後で、表題生成物(1 5 0 m g)をラセミ混合物として固形物の形態で得た。

【0 4 9 4】

20

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.47 (s, 1H) 8.34 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.59 (ddd, 1H) 7.35 (s, 1H) 5.60 (q, 1H) 3.95 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 1.60 (d, 3H)。

LCMS: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0 4 9 5】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0 4 9 6】

カラム寸法: 5 x 5 0 c m, 2 0 μ

移動相: 8 0 : 2 0 : 0. 1 ヘキサン: (1 : 1) メタノール/エタノール: ジエチルアミン

30

流速(m l /分): 1 2 0 m l /分

検出(n m): 2 4 0 n m

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak(登録商標)AD-Hカラムで確認した。

【0 4 9 7】

カラム寸法: 2. 5 x 2 5 0 m m, 1 0 μ

移動相: 8 0 : 2 0 : 0. 1 ヘキサン: (1 : 1) メタノール/エタノール: ジエチルアミン

流速: 1. 0 m l /分

検出: 2 4 0 n m

40

実施例 1 4 (a) - 第一流出化合物

N^6 - [1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 - メチル - N^4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 - ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、1. 6 0 分の保持時間、> 9 8 % e e を有した。

【0 4 9 8】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.47 (s, 1H) 8.34 (d, 1H) 7.52-7.63 (m, 2H) 7.46 (s, 1H) 5.63 (q, 1H) 3.79 (s, 6H) 1.57(d, 3H)。LCMS: 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

実施例 1 4 (b) - 第二流出化合物

50

N⁶ - [1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 - メチル - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 - ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、2. 29 分の保持時間、> 98 % ee を有した。

【0499】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.47 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.41-7.51 (m, 2H) 7.34 (s, 1H) 5.53 (q, 1H) 3.67 (s, 6H) 1.47(d, 3H)。LCMS: 386 [M+H]⁺。

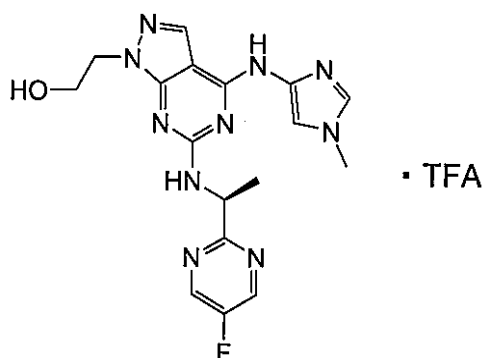
実施例 15

2 - (6 - { [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アミノ] - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エタノール・トリフルオロ酢酸塩

10

【0500】

【化96】



20

【0501】

2 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アミノ] - 6 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル } エタノール (中間体 25, 337 mg, 1 ミリモル) 及び (1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エタナミン塩酸塩 (中間体 6, 178 mg, 1.00 ミリモル) の NMP (5 mL) 溶液へ TEA (0.139 mL, 1.00 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 160 °C で一晩加熱した。揮発物質の減圧下での蒸発に続く、逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/H₂O (0.1% TFA) 0→55%) による精製によって、表題生成物 (25.1 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0502】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.68-8.75 (m, 2H) 8.46 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.37 (s, 1H) 5.39 (q, 1H) 3.26 (t, 2H) 3.96 (s, 3H) 3.86(t, 2H) 1.65(d, 3H)。

LCMS: 399 [M+H]⁺。

【0503】

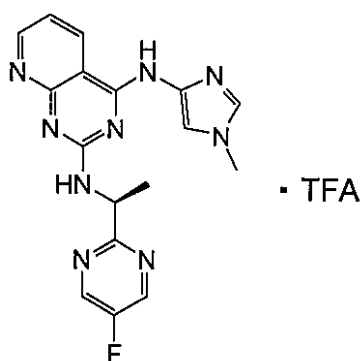
実施例 16

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

40

【0504】

【化 97】



10

【0505】

実施例 12 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体 23, 260 mg, 1.00 ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体 6, 177 mg, 1.00 ミリモル)を反応させた。逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、水中 0.1% TFA/MeCN 5→45%) による精製の後で、表題生成物(100 mg)をエナンチオマーの固体混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0506】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.72 (s, 2H) 8.60-8.68 (m, 1H) 8.51 (dd, 1H) 7.83 (bs, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.16 (dd, 1H) 5.54 (q, 1H) 3.79 (bs, 3H) 1.66 (d, 3H)。

LCMS: 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0507】

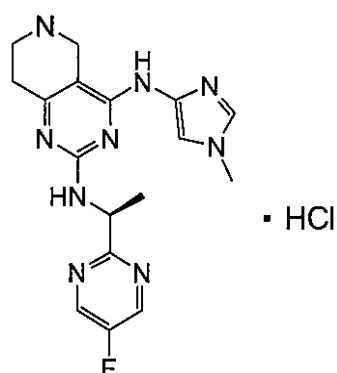
実施例 17

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド [4, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン

【0508】

30

【化 98】



40

【0509】

2-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(5H)-カルボン酸 tert-ブチル(中間体 28, 428 mg, 1.17 ミリモル)及び(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体 6, 208 mg, 1.17 ミリモル)の n-BuOH (5 mL) 溶液へ TEA (0.409 mL, 2.93 ミリモル)を加えた。得られる反応混合物を 135℃で一晩加熱した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。残った残渣を逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー) によって精製して、所望の画分の蒸発によって、Boc 保護化中間体を得た。この材料を

50

メタノールで希釈して、ジオキサン中 4 N H C l を加えた。この反応物をそのまま一晩攪拌してすぐに、揮発物質の減圧下での蒸発によって、表題生成物 (2 6 0 m g) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

【 0 5 1 0 】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71-8.86 (m, 3H) 7.65 (s, 1H) 5.31 (q, 1H) 4.25 (t, 2H) 4.02 (s, 3H) 3.56-3.70 (m, 2H) 3.14 (t, 2H) 1.66 (d, 3H)。

LCMS: 370 [M+H]⁺。

【 0 5 1 1 】

カラム及び溶媒の条件

キラル H P L C (C h i r a l p a k (登録商標) A D カラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

【 0 5 1 2 】

カラム寸法: 5 x 5 0 c m, 2 0 μ

移動相: 5 0 : 5 0 : 0 . 1 メタノール: エタノール: ジエチルアミン

流速 (m l / 分): 1 2 0 m l / 分

検出 (n m): 2 5 4 n m

精製後の純度確認

試料純度を C h i r a l p a k (登録商標) A D - H カラムで確認した。

【 0 5 1 3 】

カラム寸法: 4 . 6 x 2 5 0 m m, 1 0 μ

移動相: 5 0 : 5 0 : 0 . 1 メタノール: エタノール: ジエチルアミン

流速: 1 . 0 m l / 分

検出: 2 5 4 n m

実施例 1 7 (a) - 第一流出化合物

$\text{N}^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロピリド} [4, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (A)}$

第一流出化合物は、5 . 8 3 分の保持時間、> 9 8 % e e を有した。

【 0 5 1 4 】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H) 7.41 (bs, 2H) 5.31 (q, 1H) 3.99 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.33-3.45 (m, 2H) 2.79 (t, 2H) 1.59 (d, 3H)。

LCMS: 370 [M+H]⁺。

【 0 5 1 5 】

実施例 1 7 (b) - 第二流出化合物

$\text{N}^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロピリド} [4, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (B)}$

第二流出化合物は、1 7 . 4 8 分の保持時間、> 9 8 % e e を有した。

【 0 5 1 6 】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (s, 2H) 7.38 (m, 2H) 5.31 (q, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.72 (m, 2H) 3.07-3.13 (m, 2H) 2.62 (t, 2H) 1.58 (d, 3H)。

LCMS: 370 [M+H]⁺。

【 0 5 1 7 】

実施例 1 8

$\text{N}^2 - [(1 \text{S}) - 1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 6, 7 - \text{ジヒドロ} - 5 \text{H} - \text{ピロロ} [3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン} \cdot \text{H C l}$ 塩

【 0 5 1 8 】

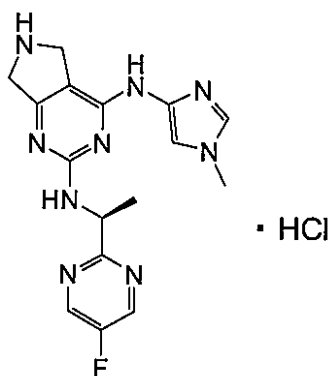
10

20

30

40

【化 9 9】



10

【0 5 1 9】

2-クロロ-4-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)アミノ]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 29, 467 mg, 1.33 ミリモル) 及び (1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (中間体 6, 236 mg, 1.33 ミリモル) の n-BuOH (5 mL) 溶液へ TEA (0.464 mL, 3.33 ミリモル) を加えた。得られる反応混合物を 135℃で一晩加熱した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下に濃縮した。残った残渣を逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー) によって精製して、所望の画分の蒸発によって、Boc 保護化中間体を得た。この材料をメタノールで希釈して、ジオキサン中 4N HCl を加えた。この反応物をそのまま一晩攪拌してすぐに、揮発物質の減圧下での蒸発によって、表題生成物 (168 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0 5 2 0】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (br. s, 1H) 8.75 (s, 2H) 7.62 (s, 1H) 5.34 (q, 1H) 4.56 (s, 4H) 4.02 (s, 3H) 1.66 (d, 3H)。LCMS: 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC (Chiralpak (登録商標) AD カラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

30

【0 5 2 1】

カラム寸法: 5 x 50 cm, 20 μ

移動相: 50 : 50 : 0.1 メタノール : エタノール : ジエチルアミン

流速 (mL/分): 120 mL/分

検出 (nm): 254 nm

精製後の純度確認

試料純度を Chiralpak (登録商標) AD-H カラムで確認した。

【0 5 2 2】

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 10 μ

移動相: 50 : 50 : 0.1 メタノール : エタノール : ジエチルアミン

流速: 1.0 mL/分

検出: 254 nm

実施例 18 (a) - 第一流出化合物

N^2 - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、5.83 分の保持時間、>98% ee を有した。

40

【0 5 2 3】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (br. s, 1H) 8.71 (s, 2H) 7.43 (s, 1H) 5.34

50

(q, 1H) 4.32 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 1.60 (d, 3H)。LCMS: 356 [M+H]⁺。

実施例 18 (b) – 第二流出化合物

N² – [1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) – 6, 7 – ジヒドロ – 5 H – ピロロ [3, 4 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、17.48 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0524】

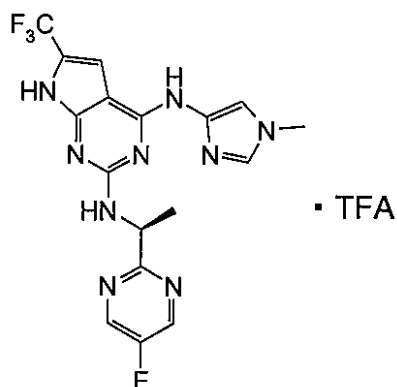
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (br. s, 1H) 8.71 (s, 2H) 7.42 (s, 1H) 5.34 (q, 1H) 4.26 (s, 4H) 4.16 (s, 2H) 3.79 (s, 3H) 1.60 (d, 3H)。LCMS: 356 [M+H]⁺。

実施例 19

N² – [(1S) – 1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) – 6 – (トリフルオロメチル) – 7 H – ピロロ [2, 3 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0525】

【化100】



【0526】

DMF (1518 μl) 中の 3 – ブロモ – 1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – オンオキシム (75 mg, 0.36 ミリモル) 及び N² – [(1S) – 1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) ピリミジン – 2, 4, 6 – トリアミン (中間体 37, 100 mg, 0.30 ミリモル) を 110 °C まで加熱した。この反応混合物を DCM/MeOH で希釈して、水で洗浄した。減圧下での濃縮後、残渣を逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィ、5% → 55% MeCN/水中 0.1% TFA) によって精製した。画分の減圧下での濃縮によって、表題生成物 (6.49 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0527】

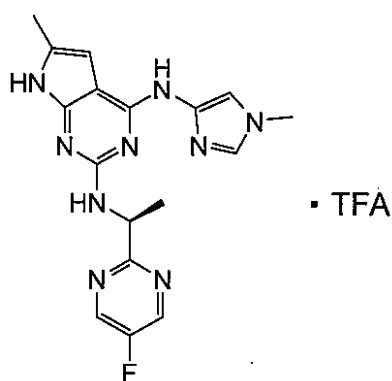
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.72 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.36 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.64 (d, 3H)。LCMS: 422 [M+H]⁺。

実施例 20

N² – [(1S) – 1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – 6 – メチル – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) – 7 H – ピロロ [2, 3 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0528】

【化 1 0 1】



10

【0 5 2 9】

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 6 - メチル - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (実施例 2 1, 170 mg, 0.33 ミリモル) 及び水酸化ナトリウム水溶液 (978 μl, 1.96 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (652 μl) 溶液を 120 °C で 80 分間加熱した。この反応混合物を水で希釈して、DCM / MeOH で抽出した。有機層の濃縮に逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、5 % → 50 % MeCN / 0.1 % TFA 含有水) による精製を続けて、表題生成物 (9 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0 5 3 0】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.37 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.58 (d, 3H)。
LCMS: 368 [M+H]⁺。

【0 5 3 1】

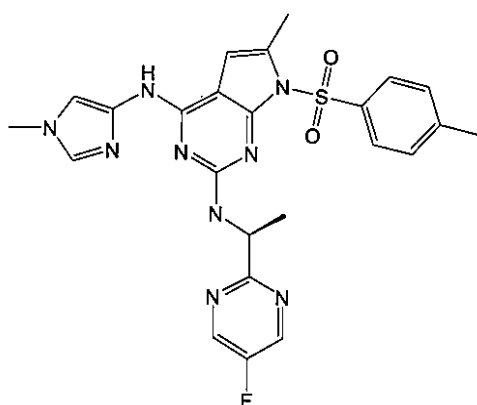
実施例 2 1

N² - [(1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エチル] - 6 - メチル - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン

30

【0 5 3 2】

【化 1 0 2】



40

【0 5 3 3】

n-BuOH (2284 μl) 中の (1 S) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体 6, 1022 mg, 5.76 ミリモル) 及び 2 - クロロ - 6 - メチル - N - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (中間体 41, 600 mg, 1.44 ミリモル) 及び DIPEA (2514 μl, 14.39 ミ

50

リモル)をマイクロ波照射下に160℃で5時間加熱した。この反応混合物をDCM/MeOHで希釈して、水で洗浄した。有機抽出物を減圧下に濃縮して残渣を得て、これを逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、5%→80% H₂O/MeCN 0.1%酢酸アンモニウム)によって精製して、表題生成物(170mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0534】

LCMS: 522 [M+H]⁺。

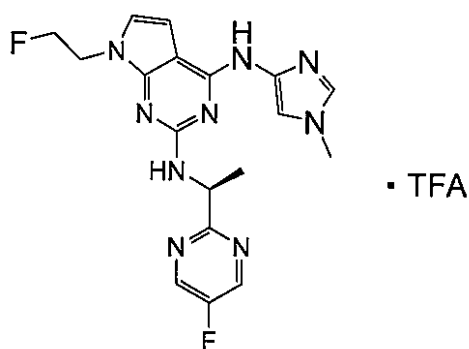
実施例 22

7-(2-フルオロエチル)-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

10

【0535】

【化103】



20

【0536】

1,4-ジオキサン(7685μl)中の(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 546mg, 3.07ミリモル)、2-クロロ-7-(2-フルオロエチル)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体43, 453mg, 1.54ミリモル)、酢酸パラジウム(II)(34.5mg, 0.15ミリモル)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-*t*-ブチルホスフィン(134mg, 0.25ミリモル)、及びCS₂CO₃(3506mg, 10.76ミリモル)の混合物を、マイクロ波反応機において十分攪拌しながら、150℃で25分間加熱した。この反応混合物をDCM/MeOH(10%)で希釈して、有機層を水で洗浄した。有機層の減圧下での濃縮によって残渣を得て、これを逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、5%→45% MeCN/0.1%TFA H₂O)によって精製して、表題生成物(211mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0537】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (d, J=3.58 Hz, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.61-4.75 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.60 (d, 3H)。

40

【0538】

LCMS: 400 [M+H]⁺。

カラム及び溶媒の条件

キラルSFC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0539】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 5 μ

50

移動相：65%：35%：0.4% 二酸化炭素：メタノール：ジメチルエチルアミン
 流速（ml／分）：60
 検出（nm）：254

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak（登録商標）ADで確認した。

【0540】

カラム寸法：4.6 x 100 mm, 5 μ

移動相：70%：30%：0.4% 二酸化炭素：メタノール：ジメチルエチルアミン
 流速：1.0 ml／分

検出：254 nm

10

実施例 22 (a) - 第一流出化合物

7-（2-フルオロエチル）-N²-[1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エチル]-N⁴-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー（A）

第一流出化合物は、2.05分の保持時間、>98% eeを有した。

【0541】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.61-4.75 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.60 (d, 3H)。

20

【0542】

LCMS: 400 [M+H]⁺。

実施例 22 (b) - 第二流出化合物

7-（2-フルオロエチル）-N²-[1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エチル]-N⁴-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー（B）

第二流出化合物は、2.62分の保持時間、>98% eeを有した。

【0543】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.69 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.37 (q, 1H), 4.61-4.75 (m, 1H), 4.43-4.59 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.60 (d, 3H)。LCMS: 400 [M+H]⁺。

30

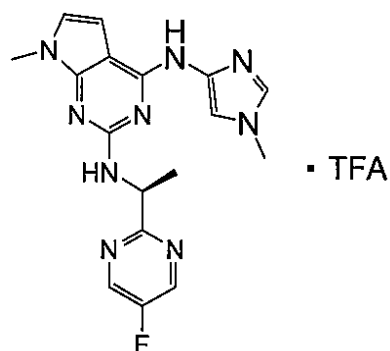
【0544】

実施例 23

N²-[(1S)-1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エチル]-7-メチル-N⁴-（1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0545】

【化104】



40

【0546】

実施例 22 の合成についての記載に類似した手順を使用して、(1S)-1-（5-フルオロピリミジン-2-イル）エタンアミン塩酸塩（中間体 6, 303 mg, 1.71 ミ

50

リモル)と2-クロロ-7-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン・トリフルオロ酢酸塩(中間体45, 300mg, 1.14ミリモル)を反応させた。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、MeCN/水中0.1% TFA 5%→45%)による精製の後で、表題生成物(211mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0547】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.50 (d, 3H)。

10

LCMS: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0548】

カラム及び溶媒の条件

キラルSFC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0549】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 5 μ

移動相: 65% : 35% : 0.4% 二酸化炭素: メタノール: ジメチルエチルアミン
流速 (ml/分): 60

検出 (nm): 254

20

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak(登録商標)ADで確認した。

【0550】

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 5 μ

移動相: 60% : 40% : 0.4% 二酸化炭素: メタノール: ジメチルエチルアミン
流速: 2.5 ml/分

検出: 254 nm

実施例23(a) - 第一流出化合物

N^2 - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - 7-メチル-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー(A)

30

第一流出化合物は、4.33分の保持時間、>98% eeを有した。

【0551】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.50 (d, 3H)。

LCMS: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0552】

実施例23(b) - 第二流出化合物

N^2 - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - 7-メチル-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー(B)

40

第二流出化合物は、5.77分の保持時間、>98% eeを有した。

【0553】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.58 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.50 (d, 3H)。

LCMS: 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0554】

実施例24

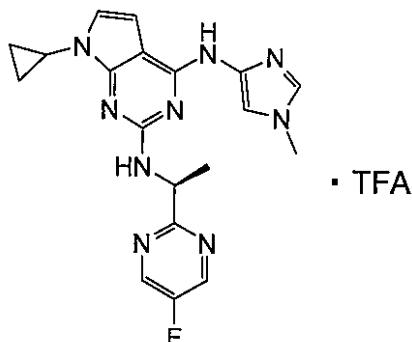
7-シクロプロピル-N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7H-ピロロ[2,

50

3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0555】

【化105】



10

【0556】

実施例22の合成についての記載に類似した手順を使用して、(1S)-1-((5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 252mg, 1.42ミリモル)と2-クロロ-7-シクロプロピル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-アミン・トリフルオロ酢酸塩(中間体47, 205mg, 0.71ミリモル)を反応させた。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、MeCN/水中0.1% TFA 5%→45%)による精製の後で、表題生成物(40mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0557】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.27-5.52 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 1.62 (d, 3H), 0.74-1.07 (m, 4H)。

【0558】

LCMS 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。カラム及び溶媒の条件

30

キラルSFC(Chiralpak(登録商標)ADカラム)を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0559】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 5 μ

移動相: 75% : 25% : 0.4% 二酸化炭素: メタノール: ジメチルエチルアミン

流速 (ml/分): 60

検出 (nm): 254

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak(登録商標)ADで確認した。

【0560】

40

カラム寸法: 4.6 x 100 mm, 5 μ

移動相: 80% : 20% : 0.4% 二酸化炭素: メタノール: ジメチルエチルアミン

流速: 5.0 ml/分

検出: 254 nm

実施例24(a)-第一流出化合物

7-シクロプロピル-N²-[1-((5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル)-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー(A)]

第一流出化合物は、3.44分の保持時間、>98% eeを有した。

【0561】

50

LCMS: 394 $[M+H]^+$ 。

完全な特性決定に十分な材料を単離しなかった。

実施例 24 (b) – 第二流出化合物

7-シクロプロピル-N²-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、4.10分の保持時間、>98% eeを有した。

【0562】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.27-5.52 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 1H), 1.62 (d, 3H), 0.74-1.07 (m, 4H)。LCMS: 394 $[M+H]^+$ 。

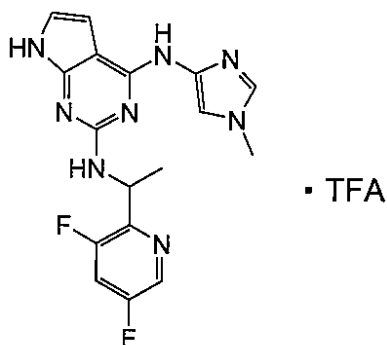
【0563】

実施例 25

N²-[1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0564】

【化106】



【0565】

N²-[1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン (実施例 26, 600 mg, 1.14ミリモル) 及び KOH (1925 mg, 34.32ミリモル) の水 (4.00 mL)、メタノール (0.400 mL) 及び THF (2 mL) 溶液を 55℃で一晩加熱した。この反応混合物を HCl で酸性化して、引き続き飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和した。水層の DCM/MeOH (10%) での抽出に有機層の減圧下での濃縮を続けて残渣を得て、これを逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、5%→65% MeCN/水中 0.1% TFA) によって精製して、表題生成物をラセミ混合物として得た。

【0566】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (d, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (d, 3H)。LCMS: 370 $[M+H]^+$ 。

【0567】

カラム及び溶媒の条件

キラル SFC (Chiralpak (登録商標) AD カラム) を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

【0568】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 5 μ

移動相: 55% : 45% : 0.4% 二酸化炭素 : メタノール : ジメチルエチルアミン

流速 (m l / 分) : 6 0

検出 (nm) : 2 2 0

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak (登録商標) ADで確認した。

【0569】

カラム寸法: 4. 6 x 250 mm, 5 μ

移動相: 55% : 45% : 0. 4% 二酸化炭素: メタノール: ジメチルエチルアミン

流速: 2. 5 m l / 分

検出: 220 nm

実施例 25 (a) - 第一流出化合物

10

N² - [1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、3. 83 分の保持時間、> 98% ee を有した。

【0570】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.39 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.78 Hz, 3H)。

【0571】

実施例 25 (b) - 第二流出化合物

20

N² - [1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、7. 75 分の保持時間、> 98% ee を有した。

【0572】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.31 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.73 (d, J=3.58 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.39 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.78 Hz, 3H)。

【0573】

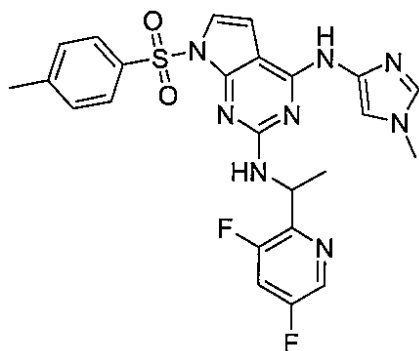
実施例 26

30

N² - [1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

【0574】

【化107】



40

【0575】

n-BuOH (2810 μl) 中の 1 - (3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) エタンアミン塩酸塩 (中間体 35, 998 mg, 4. 32 ミリモル)、2 - クロロ - N - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 7 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (中間体 10, 870 mg,

50

2. 16ミリモル)、及びDIPEA (1509 μ l, 8.64ミリモル)の混合物を180℃で5時間加熱した。揮発物質を減圧下に濃縮して残渣を得て、ISCO (0%→100% DCM/EtOAc)を利用してこれを精製して、表題生成物 (600mg, 53%)をラセミ混合物として得た。

【0576】

LCMS: 524 [M+H]⁺。

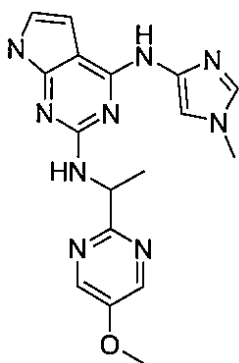
実施例27

N² - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

10

【0577】

【化108】



20

【0578】

実施例4の合成に使用した反応の副生成物として、エナンチオマーの混合物として表題生成物 (53mg, 1%)を入手した。

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.30 (q, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.64 (d, 3H)。LCMS: 365 [M+H]⁺。

【0579】

カラム及び溶媒の条件

30

Chiralpak (登録商標) ADカラムを使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0580】

カラム寸法: 21 x 250 mm, 10 μ

移動相: 50% : 50% : 0.1% エタノール : メタノール : ジエチルアミン

流速 (ml / 分) : 2.0 L / 分

検出 (nm) : 220

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak (登録商標) ADで確認した。

【0581】

40

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 5 μ

移動相: 60% : 40% : 0.1% 二酸化炭素 : メタノール : ジメチルエチルアミン

流速: 5 ml / 分

検出: 220 nm

実施例27 (a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) エチル] - N⁴ - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、1.57分の保持時間、>98% eeを有した。

【0582】

50

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, $J=3.58$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J=7.16$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.97$ Hz, 3H)。LCMS: 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0583】

実施例 27 (b) – 第二流出化合物

$\text{N}^2 - [1 - (5 - \text{メトキシピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 7\text{H} - \text{ピロロ} [2, 3 - \text{d}] \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (B)}$

第二流出化合物は、3.51 分の保持時間、 $>98\%$ ee を有した。

【0584】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.49 (s, 2H), 8.04 (br. s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97 (d, $J=3.58$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 5.30 (q, $J=7.16$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.64 (d, $J=6.97$ Hz, 3H)。LCMS: 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

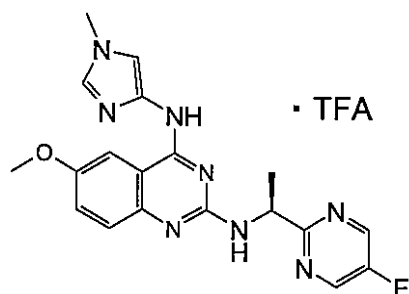
【0585】

実施例 28

$\text{N}^2 - [(1\text{S}) - 1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 6 - \text{メトキシ} - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{キナゾリン} - 2, 4 - \text{ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

【0586】

【化109】



【0587】

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン (中間体 49, 350 mg, 1.21 ミリモル) と (1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (中間体 6, 428 mg, 2.42 ミリモル) を反応させた。逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% TFA 5% $\rightarrow$ 55%) による精製の後で、表題生成物 (390 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0588】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 5.37-5.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.74 (d, 3H)。

LCMS: 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

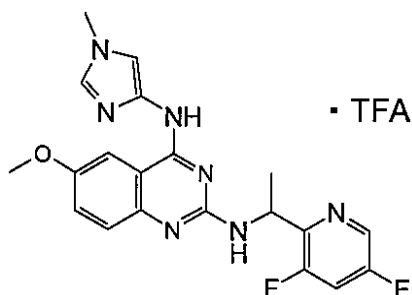
【0589】

実施例 29

$\text{N}^2 - [1 - (3, 5 - \text{ジフルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 6 - \text{メトキシ} - \text{N}^4 - (1 - \text{メチル} - 1\text{H} - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{キナゾリン} - 2, 4 - \text{ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

【0590】

【化 1 1 0】



【0 5 9 1】

10

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン（中間体 49, 350 mg, 1.21 ミリモル）と 1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩（中間体 35, 558 mg, 2.42 ミリモル）を反応させて、逆相 HPLC（Gilson（登録商標）クロマトグラフィー、水中 0.1% TFA / MeCN 5% → 55%）による精製の後で、表題生成物（31 mg）をラセミ混合物として得た。

【0 5 9 2】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.35 (d, 1H), 7.50-7.72 (m, 4H), 7.30-7.47 (m, 2H), 5.57-5.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.61 (d, 3H).

20

LCMS: 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

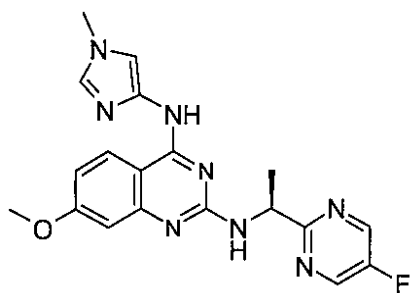
【0 5 9 3】

実施例 30

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - 7-メトキシ-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) キナゾリン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0 5 9 4】

【化 1 1 1】



30

【0 5 9 5】

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-7-メトキシ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン（中間体 52, 383 mg, 1.32 ミリモル）と (1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩（中間体 6, 468 mg, 2.64 ミリモル）を反応させた。逆相 HPLC（カラム: Waters XBridge C18 100 x 19 mm, 粒径 5 μ ; 移動相: 水中 0.1% NH_4OH / MeCN; 勾配: 10 分で 10 ~ 60% アセトニトリル（3 分洗浄））を利用する精製の後で、表題生成物（160 mg）をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

40

【0 5 9 6】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.85-8.00 (m, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.80 (dq, 2H), 5.48 (q, $J=6.97$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.64 (d, 3H). LCMS: 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

【0597】

カラム及び溶媒の条件

キラルSFC (Chiralpak (登録商標) ADカラム) を使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

【0598】

カラム寸法：21 x 250 mm, 5 μ

移動相：二酸化炭素：メタノール：ジメチルエチルアミン (65%：35%：0.4%)

流速 (ml/分)：60

検出 (nm)：254

10

精製後の純度確認

試料純度をChiralpak (登録商標) ADで確認した。

【0599】

カラム寸法：4.6 x 250 mm, 5 μ

移動相：60%：44%：0.4% 二酸化炭素：メタノール：ジメチルエチルアミン

流速：2.5 ml/分

検出：254 nm

実施例30(a) - 第一流出化合物

$N^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 7 - \text{メトキシ} - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{キナゾリン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (A)}$

20

第一流出化合物は、4.46分の保持時間、>98% eeを有した。

【0600】

LCMS: 394 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.85-8.00 (m, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.44 (d, J=1.32 Hz, 1H), 6.80 (dq, J=4.83, 2.47 Hz, 2H), 5.48 (q, J=6.97 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.97 Hz, 3H)。

【0601】

実施例30(b) - 第二流出化合物

$N^2 - [1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 7 - \text{メトキシ} - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{キナゾリン} - 2, 4 - \text{ジアミン、エナンチオマー (B)}$

30

第二流出化合物は、5.38分の保持時間、>98% eeを有した。

【0602】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.85-8.00 (m, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.44 (d, J=1.32 Hz, 1H), 6.80 (dq, J=4.83, 2.47 Hz, 2H), 5.48 (q, J=6.97 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.97 Hz, 3H)。

【0603】

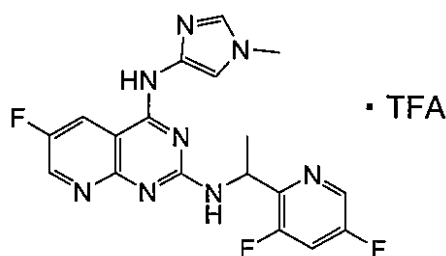
実施例31

$N^2 - [1 - (3, 5 - \text{ジフルオロピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - 6 - \text{フルオロ} - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) \text{ピリド} [2, 3 - d] \text{ピリミジン} - 2, 4 - \text{ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

40

【0604】

【化112】



50

【0605】

実施例26の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体35, 305mg, 1.57ミリモル)と2-クロロ-6-フルオロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体55, 364mg, 1.31ミリモル)を反応させて、逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、水中0.1% TFA/MeCN 5%→50%)による精製の後で、表題生成物(217mg)をラセミ混合物として得た。

【0606】

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.68 (d, J=2.83 Hz, 1H), 8.34 (m, 2H), 8.05 (br. s, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.61 (br. s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 5.85 (br. s, 1H), 3.77 (br. s, 3H), 1.64 (d, J=3.96 Hz, 3H).

10

【0607】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLCを使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

カラム寸法: Chiralpak(登録商標) IC21x250mm, 5μ

移動相A: ヘキサン70%

移動相B: ヘキサン 1:1 メタノール: エタノール 30%

添加剤: 0.1% ジエチルアミン

流速: 20 (ml/分)

20

検出: 254nm

精製後の純度確認

Chiralpak(登録商標) ICを使用するキラルHPLCで試料純度を確認した。

【0608】

カラム寸法: 4.6x250mm, 5μ

移動相: ヘキサン/1:1 メタノール: エタノール=1:1, 添加剤: 0.1% ジエチルアミン

流速: 1ml/分

実施例31(a) - 第一流出化合物

30

N² - [1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル] - 6-フルオロ-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー(A)

第一流出化合物は、14.31分の保持時間、>98% eeを有した。

【0609】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.48 (d, J=6.78 Hz, 3H) 3.55 (br. s, 3H) 5.52-5.78 (m, 1H) 7.09-7.42 (m, 1H) 7.47 (ddd, J=9.89, 8.57, 2.26 Hz, 2H) 8.10-8.40 (m, 2H) 8.50 (d, J=2.07 Hz, 1H)。LCMS: 400.9 M+H]⁺。

【0610】

実施例31(b) - 第二流出化合物

40

N² - [1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル] - 6-フルオロ-N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー(B)

第二流出化合物は、17.94分の保持時間、98%を有した。

【0611】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.48 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.54 (br. s, 3H) 5.46-5.84 (m, 1H) 7.10-7.38 (m, 1H) 7.38-7.67 (m, 2H) 8.17-8.39 (m, 2H) 8.49 (br. s, 1H)。LCMS: 400.9 M+H]⁺。

【0612】

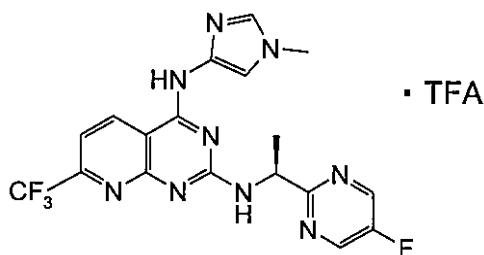
実施例32

50

N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0613】

【化113】



10

【0614】

実施例26の合成についての記載に類似した手順を使用して、(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 454mg, 2.56ミリモル)と2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体59, 700mg, 2.13ミリモル)を反応させた。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、水中0.1% TFA/MeCN 5%→45%)による精製の後で、表題生成物(101mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

20

【0615】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.63 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.44 (q, J=7.03 Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.70 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.68 (s, 2H) 8.80 (d, J=8.10 Hz, 1H)。LCMS: 434.2 [M+H]⁺。

【0616】

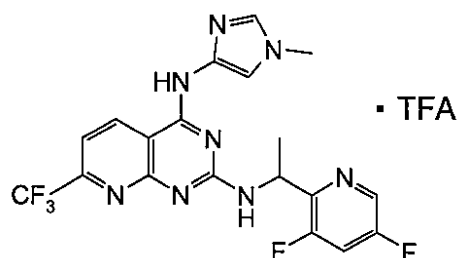
実施例33

N² - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7 - (トリフルオロメチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

30

【0617】

【化114】



40

【0618】

実施例26の合成についての記載に類似した手順を使用して、1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体35, 209mg, 0.91ミリモル)と2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(中間体59, 250mg, 0.76ミリモル)を反応させて、逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、MeCN/水中0.1% TFA 5%→45%)による精製の後で、表題生成物(101mg)をラセミ混合物として得た。

【0619】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.58 (d, J=6.78 Hz, 3H) 3.81 (s, 3H) 5.63 (q, J=

50

7.03 Hz, 1H) 7.42-7.64 (m, 2H) 7.70 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.91 (br. s, 1H) 8.30 (d, J=2.26 Hz, 1H) 8.80 (d, J=8.10 Hz, 1H)。LCMS: 451.0[M+H]⁺。

【0620】

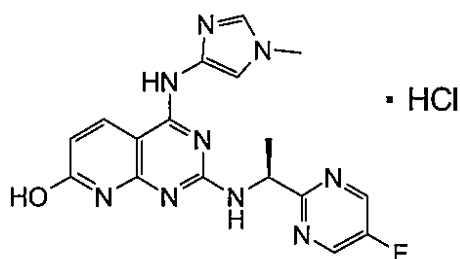
実施例 34

2- { [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール塩酸塩

【0621】

【化115】

10



【0622】

酢酸 (5 mL, 83.26 ミリモル) 及び水 (1 mL, 55.51 ミリモル) の 5 : 1 (v/v) 混合物へ 7-クロロ-N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩 (実施例 42, 200 mg, 0.50 ミリモル) を加えた。この黄色の溶液を 100 °C で 24 時間攪拌した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得て、これを逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1 % ギ酸 5 % → 20 %) によって精製して、黄色の固形物を得た。このギ酸塩を 5 mL MeOH に溶かして、MeOH 中 1.25 M HCl (1 mL) を後に加えることによって、それを HCl 塩 (表題生成物) へ変換した。揮発物質の減圧下での蒸発によって、表題生成物 (35.0 mg) を白色の固形物の形態でエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0623】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.56 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.94 (br. s, 3H) 5.29 (q, J=6.72 Hz, 1H) 6.36-6.72 (m, 1H) 7.57 (s, 1H) 8.28 (br. s, 1H) 8.54-8.71 (m, 2H) 8.83 (br. s, 1H)。LCMS: 382.1 [M+H]⁺。

【0624】

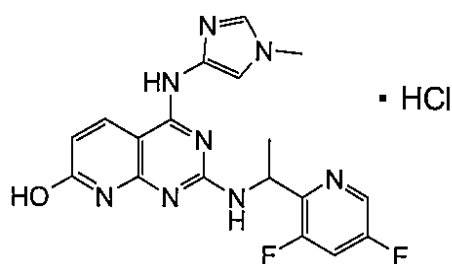
実施例 35

2- { [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] アミノ } - 4 - [(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オール塩酸塩

【0625】

【化116】

40



【0626】

50

実施例 34 の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-クロロ-N²-[1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩(実施例 44, 55 mg, 0.13 ミリモル)を反応させた。逆相 HPLC (Gilsen (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% ギ酸 5%→25%) による精製によって、対応するギ酸塩(101 mg)を得た。このギ酸塩の HCl 溶液(ジオキサン中 4N HCl)での処理によって、表題生成物(12.50 mg)をラセミ混合物として得た。

【0627】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.51 (d, J=6.22 Hz, 3H) 3.96 (br. s, 3H) 5.31-5.70 (m, 1H) 6.38-6.75 (m, 1H) 7.40-7.69 (m, 2H) 8.29 (d, J=1.51 Hz, 1H) 8.39 (d, J=8.85 Hz, 1H) 8.91 (br. s, 1H)。LCMS: 399.1 [M+H]⁺。

10

【0628】

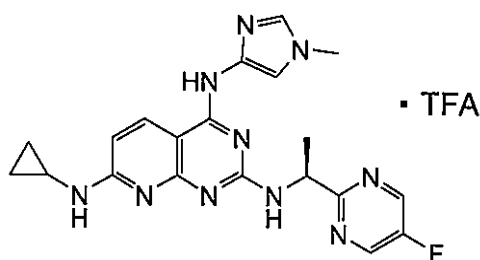
実施例 36

N⁷-シクロプロピル-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,7-トリアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0629】

【化117】

20



【0630】

BuOH (3 mL) 中の 7-クロロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩(実施例 42, 145 mg, 0.36 ミリモル)及び DIPEA (0.253 mL, 1.45 ミリモル)の混合物へシクロプロパンアミン(0.102 mL, 1.45 ミリモル)を加えた。この混合物を 140℃で一晩加熱した。揮発物質の減圧下での蒸発によって残渣を得た。逆相 HPLC (Gilsen (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% TFA 5%→35%) による精製によって、表題生成物をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0631】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 0.35-0.61 (m, 2H) 0.78 (d, 2H) 1.19-1.38 (m, 1H) 1.58 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.72 (s, 3H) 5.35 (q, 1H) 6.51 (d, J=12.81 Hz, 1H) 7.29 (br. s, 1H) 7.40 (s, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.66 (s, 2H)。LCMS: 421.3 [M+H]⁺。

40

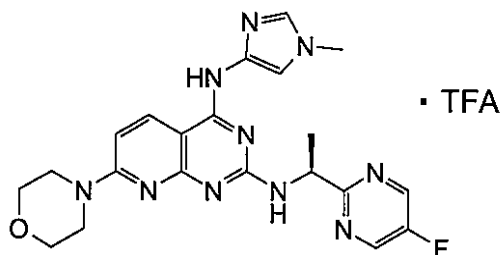
【0632】

実施例 37

N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-モルホリン-4-イルピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0633】

【化 1 1 8】



【0 6 3 4】

実施例 3 6 の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-クロロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩（実施例 4 2, 120 mg, 0.3 ミリモル）とモルホリン（0.105 mL, 1.20 ミリモル）を反応させた。逆相 HPLC（Gilson（登録商標）クロマトグラフィー、MeCN／水中 0.1% TFA 5%→35%）による精製の後で、表題生成物（65.0 mg）をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

10

【0 6 3 5】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.58 (d, J=6.59 Hz, 3H) 3.63-3.77 (m, 8H) 3.81 (s, 3H) 5.34 (q, J=7.10 Hz, 1H) 6.88 (br. s, 1H) 7.42 (br. s, 1H) 7.93 (br. s, 1H) 8.24 (br. s, 1H) 8.48-8.83 (m, 2H)。LCMS: 451.0 [M+H]⁺。

20

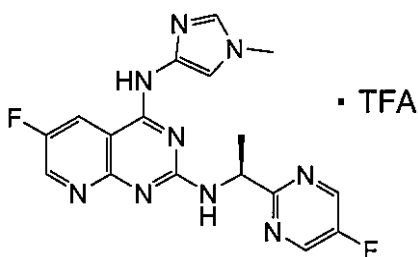
【0 6 3 6】

実施例 3 8

6-フルオロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0 6 3 7】

【化 1 1 9】



30

【0 6 3 8】

実施例 2 6 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-6-フルオロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-アミン（中間体 5 5, 90 mg, 0.32 ミリモル）と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩（中間体 6）を反応させた。逆相 HPLC（Gilson（登録商標）クロマトグラフィー、MeCN／水中 0.1% TFA 5%→30%）による精製の後で、表題生成物（139 mg）をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

40

【0 6 3 9】

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

カラム寸法：Chiralpak（登録商標）IC20 x 250 mm, 5 μ

50

移動相 A : ヘキサン 70 %

移動相 B : ヘキサン 1 : 1 メタノール : エタノール 30 %

添加剤 : 0.1 % ジエチルアミン

流速 (ml / 分) : 20 ml / 分

検出 (nm) : 220

精製後の純度確認

試料純度を Chiralpak (登録商標) IC カラムでのキラル HPLC によって確認した。

【0640】

カラム寸法 : 4.6 x 250 mm, 5 μ

10

移動相 : 1 : 1 メタノール : エタノール、添加剤 : 0.1 % ジエチルアミン

流速 : 1 ml / 分

実施例 38 (a) - 第一流出化合物

6-フルオロ-N²-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、16.02 分の保持時間、>98 % ee を有した。

【0641】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.65 (s, 3H) 5.17-5.50 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.59 (d, J=8.10 Hz, 1H) 8.55 (br. s, 1H) 8.70 (d, J=9.04 Hz, 1H) 8.79 (s, 2H) 10.26 (br. s, 1H)。LCMS: 394.1 [M+H]⁺。

20

【0642】

実施例 38 (b) - 第二流出化合物

6-フルオロ-N²-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、19.88 分の保持時間、97.4 % ee を有した。

【0643】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.65 (s, 3H) 5.23-5.43 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.58 (d, J=7.91 Hz, 1H) 8.55 (br. s, 1H) 8.70 (d, J=7.35 Hz, 1H) 8.78 (s, 2H) 10.25 (s, 1H)。LCMS: 394.9 [M+H]⁺。

30

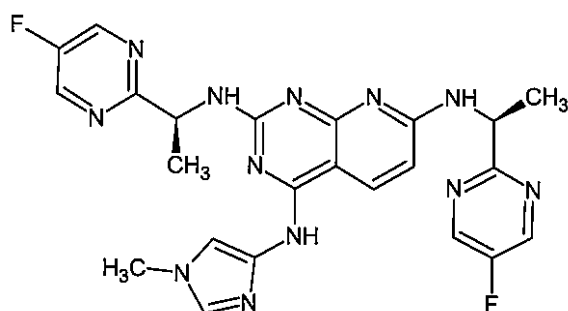
【0644】

実施例 39

N², N⁷-ビス[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4,7-トリアミン

【0645】

【化120】



40

【0646】

7-クロロ-N²-[(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル]-N⁴-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジ

50

ン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩（実施例42）の製造について報告した反応条件により、表題生成物（105mg）を副生成物として、エナンチオマーの混合物の一部として得た。

【0647】

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.53 (d, $J=6.97$ Hz, 6H) 3.82 (s, 3H) 5.15-5.50 (m, 2H) 6.66 (d, 1H) 7.40 (br. s, 1H) 7.89-8.18 (m, 2H) 8.53-8.72 (m, 4H)。

LCMS: 505.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

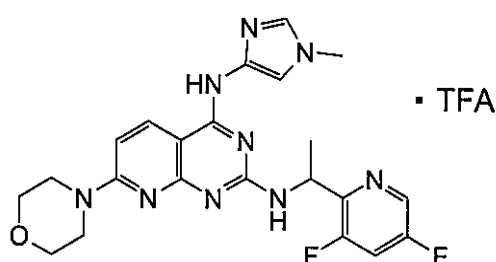
【0648】

実施例40

N^2 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0649】

【化121】



【0650】

実施例36の合成についての記載に類似した手順を使用して、7-クロロ- N^2 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩（実施例44, 237mg, 0.57ミリモル）とモルホリン（0.198mL, 2.27ミリモル）を反応させた。逆相HPLC（Gilson（登録商標）クロマトグラフィー、MeCN／水中0.1% TFA 5%→35%）による精製の後で、表題生成物（201mg）をラセミ混合物として得た。

【0651】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLCを使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

カラム寸法：Chiralpak（登録商標）AD20x250mm, 10 μ

移動相A：ヘキサン70%

移動相B：ヘキサン 1：1 メタノール：エタノール 30%

添加剤：0.1%ジエチルアミン

流速：20mL／分

検出（nm）：254

精製後の純度確認

試料純度をキラルHPLCによって確認した。

【0652】

カラム：Chiralpak（登録商標）AD

カラム寸法：4.6x250mm, 5 μ

移動相：1：1 メタノール：エタノール、添加剤：0.1%ジエチルアミン

流速：1mL／分

実施例40（a）-第一流出化合物

N^2 - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N^4 - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) - 7-モルホリン-4-イルピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー（A）

第一流出化合物は、11.42分の保持時間、>95.5% e. e. を有した。

【0653】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.46 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.65 (d, J=6.78 Hz, 11H) 5.45-5.80 (m, 1H) 6.59 (d, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.45 (ddd, 2H) 8.05 (d, 1H) 8.23 (d, 1H)。LCMS: 468.2 [M+H]⁺。

【0654】

実施例40 (b) – 第二流出化合物

N² – [1 – (3, 5 – ジフルオロピリジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) – 7 – モルホリン – 4 – イルピリド [2, 3 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン、エナンチオマー (B)

10

第二流出化合物は、15分の保持時間、98% e. e. を有した。

【0655】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.45 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.53-3.76 (m, 11H) 5.40-5.80 (m, 1H) 6.57 (d, J=9.04 Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.44 (ddd, J=9.94, 8.62, 2.35 Hz, 2H) 8.04 (d, J=9.04 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.26 Hz, 1H)。LCMS: 468.2 [M+H]⁺。

【0656】

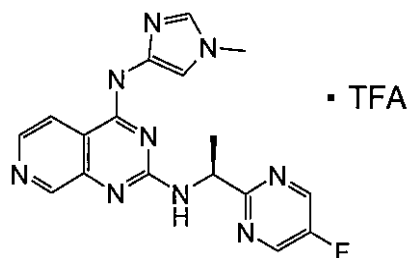
実施例41

N² – [(1S) – 1 – (5 – フルオロピリミジン – 2 – イル) エチル] – N⁴ – (1 – メチル – 1 H – イミダゾール – 4 – イル) ピリド [3, 4 – d] ピリミジン – 2, 4 – ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

20

【0657】

【化122】



30

【0658】

実施例26の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン(中間体67, 404mg, 1.55ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6)を反応させた。逆相HPLC(Gilson(登録商標)クロマトグラフィー、MeCN/水中0.1% TFA 5%→40%)による精製の後で、表題生成物(209mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0659】

カラム及び溶媒の条件

キラルHPLCを使用して、R及びSエナンチオマーを分離させた。

カラム寸法: Chiralpak(登録商標)AD20x250mm, 10μ

移動相: 1:1 メタノール:エタノール、添加剤: 0.1%ジエチルアミン

流速(ml/分): 20ml/分

検出(nm): 220

精製後の純度確認

試料純度をキラルHPLCによって確認した。

【0660】

カラム: Chiralpak(登録商標)AD

50

カラム寸法：4.6 x 250 mm, 10 μ

移動相：1：1 メタノール：エタノール、添加剤：0.1% ジエチルアミン

流速：1 ml / 分

実施例 41 (a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、
エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、7.48 分の保持時間、> 98% ee を有した。

【0661】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.50 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.58 (br. s, 3H) 5.61 (q, J=6.78 Hz, 1H) 7.06-7.41 (m, 1H) 7.41-7.62 (m, 2H) 7.82 (d, 1H) 8.07 (dd, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.55 (d, 1H)。LCMS: 367.0 [M+H]⁺。 10

【0662】

実施例 41 (b) - 第二流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、
エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、11.36 分の保持時間、> 98% ee を有した。

【0663】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.51 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.60 (br. s, 3H) 5.61 (q, J=6.91 Hz, 1H) 7.27 (br. s, 1H) 7.43-7.63 (m, 2H) 7.83 (d, 1H) 8.08 (d, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.57 (s, 1H)。LCMS: 367.0 [M+H]⁺。 20

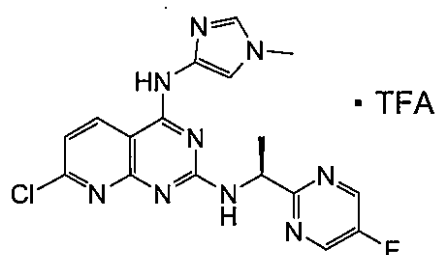
【0664】

実施例 42

7-クロロ-N² - [(1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン・トリフルオロ酢酸塩

【0665】

【化123】



30

【0666】

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2, 7-ジクロロ-N² - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-4-アミン (中間体 63, 385 mg, 1.30 ミリモル) と (1S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) エタナミン塩酸塩 (中間体 6, 323 mg, 1.30 ミリモル) を反応させた。逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN / 水中 0.1% TFA 5% → 35%) による精製によって、表題生成物 (181 mg) をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。 40

【0667】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.62 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.40 (q, J=6.91 Hz, 1H) 7.39 (d, 1H) 7.45-7.59 (m, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.57 (d, 1H) 8.67 (s, 2H)。LCMS: 399.9 [M+H]⁺。 50

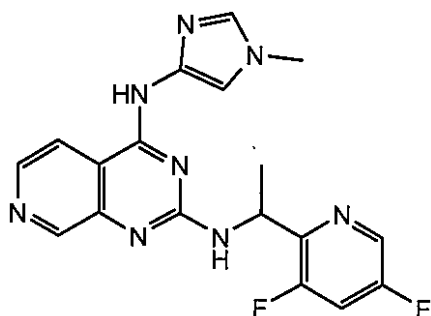
【0668】

実施例 43

N² - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン

【0669】

【化124】



10

【0670】

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-アミン (中間体 67, 102 mg, 0.39 ミリモル) と 1-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (中間体 35, 74.3 mg, 0.47 ミリモル) を反応させて、逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% 酢酸アンモニウム 5% → 55%) による精製の後で、表題生成物 (105 mg) をラセミ混合物として得た。

20

【0671】

カラム及び溶媒の条件

キラル HPLC を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

カラム寸法: Chiralpak (登録商標) AD20 x 250 mm, 10 μ

移動相: 1:1 メタノール: エタノール、添加剤: 0.1% ジエチルアミン

流速 (ml/分): 20 ml/分

検出 (nm): 220

30

精製後の純度確認

試料純度をキラル HPLC によって確認した。

【0672】

カラム: Chiralpak (登録商標) AD

カラム寸法: 4.6 x 250 mm, 10 μ

移動相: 1:1 メタノール: エタノール、添加剤: 0.1% ジエチルアミン

流速: 1 ml/分

実施例 43 (a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) ピリド [3, 4-d] ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (A)

40

第一流出化合物は、6.4 分の保持時間、>98% ee を有した。

【0673】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.50 (d, J=6.97 Hz, 3H) 3.58 (br. s, 3H) 5.61 (q, J=6.78 Hz, 1H) 7.06-7.41 (m, 1H) 7.41-7.62 (m, 2H) 7.82 (d, J=4.33 Hz, 1H) 8.07 (dd, J=5.46, 3.20 Hz, 1H) 8.27 (s, 1H) 8.55 (d, J=1.70 Hz, 1H)。

【0674】

LCMS: 383.1 [M+H]⁺。

実施例 43 (b) - 第二流出化合物

50

$N^2 - [1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [3, 4\text{-d}] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (B)}$

第二流出化合物は、 9.73 分の保持時間、 $>98\%$ ee を有した。

【0675】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.51 (d, $J=6.97$ Hz, 3H) 3.60 (br. s, 3H) 5.61 (q, $J=6.91$ Hz, 1H) 7.27 (br. s, 1H) 7.43-7.63 (m, 2H) 7.83 (d, $J=5.46$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=5.65$ Hz, 1H) 8.27 (d, $J=2.26$ Hz, 1H) 8.57 (s, 1H)。LCMS: 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

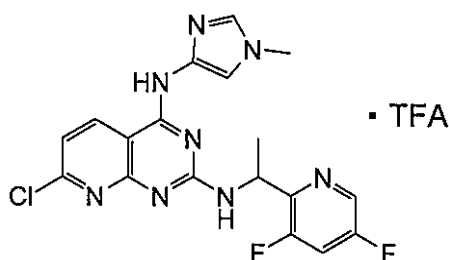
【0676】

実施例 4 4

$7\text{-クロロ-}N^2 - [1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン-2, 4-ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

【0677】

【化125】



【0678】

実施例 26 の合成についての記載に類似した手順を使用して、 $2, 7\text{-ジクロロ-}N - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{ピリド} [2, 3\text{-d}] \text{ピリミジン-4-アミン}$ (中間体 63, 400 mg , 1.36 ミリモル) と $1 - (3, 5\text{-ジフルオロピリジン-2-イル}) \text{エタンアミン塩酸塩}$ (中間体 35) を反応させて、逆相 HPLC (Gilson (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% TFA $5\% \rightarrow 50\%$) による精製の後で、表題生成物 (209 mg) をラセミ混合物として得た。

【0679】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOD) δ ppm 1.56 (d, $J=6.97$ Hz, 3H) 3.79 (s, 3H) 5.61 (q, $J=6.47$ Hz, 1H) 7.25-7.65 (m, 3H) 7.75 (br. s, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.58 (d, 1H)。

LCMS: 417.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

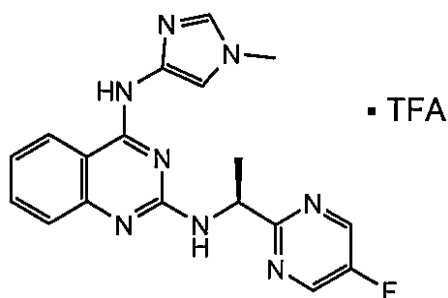
【0680】

実施例 4 5

$N^2 - [(1S) - 1 - (5\text{-フルオロピリミジン-2-イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1\text{-メチル-1H-イミダゾール-4-イル}) \text{キナゾリン-2, 4-ジアミン} \cdot \text{トリフルオロ酢酸塩}$

【0681】

【化126】



【0682】

10

20

30

40

50

n-BuOH (4 mL) 中の 2-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-アミン (中間体 68, 460 mg, 1.77 ミリモル) 及び (1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (中間体 6, 378 mg, 2.13 ミリモル)。この混合物をマイクロ波照射下に 150 °C で 6 時間加熱した。この混合物を室温で冷やして、揮発物質を真空中で蒸発させて残渣を得た。逆相 HPLC (G i l s o n (登録商標) クロマトグラフィー、MeCN/水中 0.1% TFA 5% → 50%) による精製によって、表題生成物をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応する R エナンチオマーの量以上の量で存在した。

【0683】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 2H), 8.21 (d, J=8.10 Hz, 2H), 8.00 (br. s, 1H), 7.79 (td, J=7.82, 1.32 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 5.38 (q, J=6.40 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.61 (d, J=6.78 Hz, 3H)。LCMS: 383 [M+H]⁺。

【0684】

カラム及び溶媒の条件

キラル SFC を使用して、R 及び S エナンチオマーを分離させた。

カラム寸法: C h i r a l p a k (登録商標) A D 21 x 250 mm, 5 μ

移動相 A: 二酸化炭素 75 %

移動相 B: 1 : 1 メタノール : エタノール、添加剤: 0.4 % ジエチルアミン 25 %

流速 (m l / 分) : 60 m l / 分

検出 (nm) : 254

温度 (°C) : 40

出口圧力 (バー) : 100

精製後の純度確認

試料純度を SFC によって確認した。

【0685】

カラム: C h i r a l p a k (登録商標) A D

カラム寸法: 4.6 x 100 mm, 5 μ

移動相 A: 二酸化炭素 80 %

移動相 B: 1 : 1 メタノール : エタノール、添加剤: 0.4 % ジエチルアミン 20 %

流速 (m l / 分) : 5 m l / 分

検出 (nm) : 220

温度 (°C) : 35

出口圧力 (バー) : 120

実施例 45 (a) - 第一流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (A)

第一流出化合物は、2.69 分の保持時間、>98 % ee を有した。

【0686】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.60 (s, 2H), 7.92 (d, J=8.29 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.48 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.38 (q, J=6.97 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.97 Hz, 3H)。LCMS: 383 [M+H]⁺。

【0687】

実施例 45 (b) - 第二流出化合物

N² - [1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル)エチル] - N⁴ - (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-2, 4-ジアミン、エナンチオマー (B)

第二流出化合物は、3.86 分の保持時間、>98 % ee を有した。

【0688】

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.90 (dd, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32

10

20

30

40

50

(d, $J=1.13$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.91$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.37 (q, $J=6.97$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.97$ Hz, 3H)。LCMS: 383 $[M+H]^+$ 。

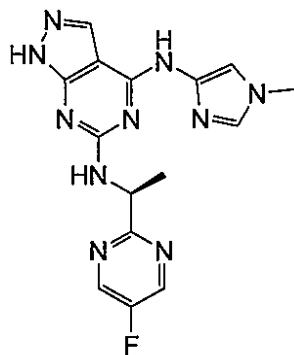
【0689】

実施例 46

$N^6 - [(1S) - 1 - (5 - \text{フルオロピリミジン} - 2 - \text{イル}) \text{エチル}] - N^4 - (1 - \text{メチル} - 1H - \text{イミダゾール} - 4 - \text{イル}) - 1H - \text{ピラゾロ} [3, 4 - d] \text{ピリミジン} - 4, 6 - \text{ジアミン}$

【0690】

【化127】



10

【0691】

20

6-クロロ-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(中間体69, 158 mg, 0.47ミリモル)と(1S)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(中間体6, 84 mg, 0.47ミリモル)をブタン-1-オール(2.5 mL)に溶かして、トリエチルアミン(0.165 mL, 1.18ミリモル)の添加を続けた。この反応混合物をマイクロ波照射下に160℃で6時間加熱した。LCMS分析は、利用した条件の下で保護基が切断されることを示した。揮発物質を減圧下に蒸発させて残渣を精製して、表題生成物(14.2 mg)をエナンチオマーの混合物の一部として得て、表題のエナンチオマーは、この混合物において、対応するRエナンチオマーの量以上の量で存在した。

30

【0692】

1H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (s, 2H), 7.87 (br. s, 1H), 7.55 (br. s, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 5.40 (q, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.62 (d, 3H)。LCMS: 355 $[M+H]^+$ 。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/051273

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/14 C07D471/04 C07D487/04 C07D495/04 C07D513/04
A61K31/519 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/005538 A (EXELIXIS INC [US]; ZHANG WENTAO [US]) 10 January 2008 (2008-01-10) paragraph [0007]; claim 1	1-14
A	WO 2007/049041 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; FENG XIAOMEI [US]; GUAN) 3 May 2007 (2007-05-03) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 2009

Date of mailing of the international search report

09/12/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/051273

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008005538 A	10-01-2008	AU 2007269540 A1	10-01-2008
		CA 2656290 A1	10-01-2008
		EP 2043651 A2	08-04-2009
		US 2009232828 A1	17-09-2009
WO 2007049041 A	03-05-2007	AR 056210 A1	26-09-2007
		AU 2006307657 A1	03-05-2007
		CA 2626375 A1	03-05-2007
		EC SP088450 A	30-06-2008
		EP 1945631 A1	23-07-2008
		JP 2009513615 T	02-04-2009
		KR 20080063846 A	07-07-2008
		US 2008287475 A1	20-11-2008
		UY 29886 A1	31-05-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0	4 C 0 8 6
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 5 1	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14 C S P	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 3	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 7	
	C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z	
	C 0 7 D 401/14	
	A 6 1 K 31/5377	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 チュアクイ, クラウディオ・エドムンド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 フアン, シャン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 イオアニディス, ステファーン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 シ, ジェ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 スー, メイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン
- (72)発明者 スー, チビン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

F ターム (参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 BB08 CC08 EE03 EE04 FF01 GG04 HH04
4C063 AA03 BB09 CC31 DD12 DD25 EE01
4C065 AA04 AA05 BB10 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL07
PP09 PP12 QQ04
4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD40 EE13 FF05 HH18 JJ05 KK11
LL01
4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 DD10 EE13 FF09 GG01 GG08 HH07
JJ03 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC45 CB05 CB06 CB09 CB27 CB29
MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20