

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4792126号
(P4792126)

(45) 発行日 平成23年10月12日 (2011.10.12)

(24) 登録日 平成23年7月29日 (2011.7.29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z
 C O 7 D 471/04 C S P
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 O 5

請求項の数 3 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-518763 (P2010-518763)
 (86) (22) 出願日 平成20年7月21日 (2008.7.21)
 (65) 公表番号 特表2010-535189 (P2010-535189A)
 (43) 公表日 平成22年11月18日 (2010.11.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2008/001952
 (87) 国際公開番号 W02009/016460
 (87) 国際公開日 平成21年2月5日 (2009.2.5)
 審査請求日 平成22年3月16日 (2010.3.16)
 (31) 優先権主張番号 60/953, 235
 (32) 優先日 平成19年8月1日 (2007.8.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/080, 054
 (32) 優先日 平成20年7月11日 (2008.7.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (74) 代理人 100131934
 弁理士 ▲高▼橋 宏次
 (74) 代理人 100137040
 弁理士 宮澤 純子
 (74) 代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74) 代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀

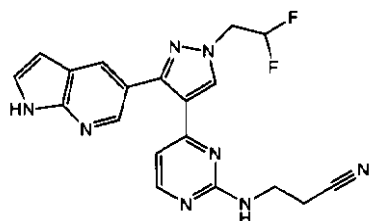
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラゾール化合物およびR a f 阻害剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記に示される化合物



10

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩および薬学的に許容できる担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

異常な細胞増殖を治療するための、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【 0 0 0 1 】

本出願は、その内容全体が参照により本明細書に援用される 2 0 0 7 年 8 月 1 日出願の米国特許仮出願第 6 0 / 9 5 3 , 2 3 5 号および 2 0 0 8 年 7 月 1 1 日出願の米国特許仮出願第 6 1 / 0 8 0 , 0 5 4 号の利益を主張する。

【 0 0 0 2 】

本発明は、化合物、それらの合成および R a f 酵素の調節剤または阻害剤としてのそれらの使用を対象とする。本発明の化合物は、R a f 活性を調節（例えば、阻害）するために有用であり、例えば、癌などの異常な細胞増殖に関連する疾患状態などの R a f により媒介される疾患または状態を治療するために有用である。

【 背景技術 】

10

【 0 0 0 3 】

「E r k 経路」は、細胞外シグナルを、増殖、分化、老化またはアポトーシスを包含する細胞決定に翻訳するためにほぼすべての種類のヒト細胞が使用する細胞内シグナル伝達経路である（W e l l b r o c k ら、N a t . R e v . M o l . C e l l B i o l . 1 1 : 8 7 5 ~ 8 8 5 (2 0 0 4 年)) 。この経路の不変成分の 1 つが、R a s G T P アーゼであり、これは、膜受容体からシグナルを受け取り、R a f タンパク質キナーゼを活性化させ、これが、M e k タンパク質キナーゼを活性化させ、次いでこれが、E r k タンパク質キナーゼを活性化させる。活性化 E r k キナーゼは、いくつかの核ターゲットおよび細胞質ターゲットをリン酸化して、様々な細胞決定を開始する。E r k 経路における R a f の生物学的重要性は、R a f の突然変異形態がある種のヒト悪性病変に関連することが発見されたことにより強調されている（例えば、M o n i a ら、N a t u r e M e d i c i n e 2 : 6 6 8 ~ 6 7 5 (1 9 9 6 年) 、D a v i e s ら、N a t u r e 4 1 7 : 9 4 9 ~ 9 5 4 (2 0 0 2 年) 参照）。R a f タンパク質をコードする 3 種の明確な遺伝子が哺乳動物において同定されており（a - R a f 、b - R a f および c - R a f (R a f - 1 としても知られている)) 、m R N A の分化スプライシングから生じるアイソフォーム変異体が知られている（C h o n g ら、E M B O J . 2 0 : 3 7 1 6 ~ 3 7 2 7 (2 0 0 1 年)) 。E r k 経路は、いくつかのヒト癌において、最も多くは R a s または b - R a f 遺伝子の突然変異によって、突然変異的に活性化される。R a s および b - R a f 遺伝子における突然変異は一般に、結腸、肺および膵臓の癌ならびに黒色腫を包含する同じ腫瘍タイプで生じるが、通常、相互に排他的である。このことは、R a s または R a f のどちらかの活性化が、経路活性化および癌の進行に十分であることを示唆している。

20

30

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 4 】

腫瘍細胞はしばしば、その生存のために 1 種または 2 種の鍵となるシグナル経路に依存または「耽溺 (a d d i c t e d) 」するようになるので（例えば、J o n k e r s ら、C a n c e r C e l l . 6 : 5 3 5 ~ 5 3 8 (2 0 0 4 年) 参照）、E r k 経路は、癌を治療するための薬物介入に極めて魅力的なターゲットを示している。成長因子受容体および細胞内チロシンキナーゼをターゲットとすることの最近の成功によって証明されているように、タンパク質キナーゼは一般に、薬物療法のための望ましいターゲットと考えられている。M e k の阻害剤は、臨床試験では有望であったが、M e k 非依存性 R a f シグナル伝達を示す十分な証拠があり、これもまた、癌の進行に寄与しうる。（W e l l b r o c k ら、N a t . R e v . M o l . C e l l B i o l . 1 1 : 8 7 5 ~ 8 8 5 (2 0 0 4 年)) 。したがって、R a f キナーゼをターゲットとすることは、R a s または R a f 遺伝子が突然変異している腫瘍を治療するための別の相補的手法を約束する。

40

【 課題を解決するための手段 】

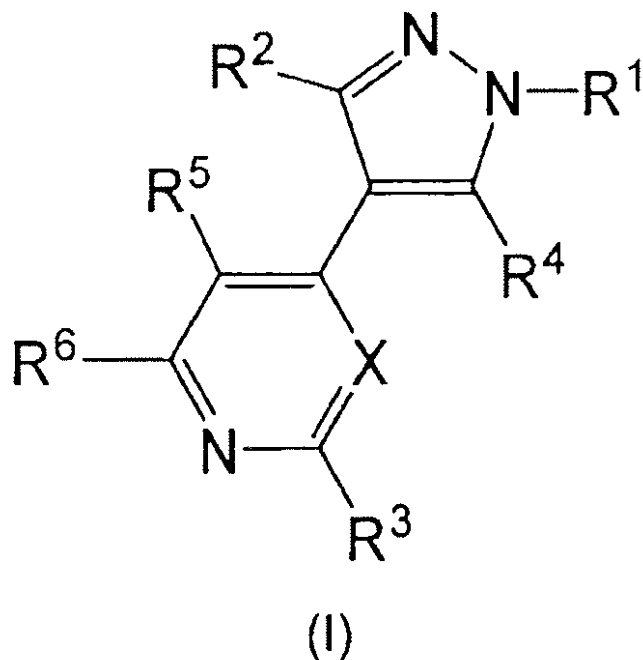
【 0 0 0 5 】

一実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物または薬学的に許容できるその塩である

【 0 0 0 6 】

50

【化 1】



[式中、

X は、N または C R⁷ であり、

R¹ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよく、

R² は、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₅ ~ C₁₄ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₅ ~ C₁₄ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよく、

R³ は、H または -NR⁹R¹⁰ であり、

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ はそれぞれ独立に、H、-NR⁹R¹⁰、-CN、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NO₂、-SR⁹、-OR⁹、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよく、

R⁸ はそれぞれ独立に、-OH、フッ素、塩素、臭素、シアノ、-NR⁹R¹⁰、-C(O)N(R⁹R¹⁰)、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NO₂、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキル、C₂ ~ C₉ ヘテロアリールまたは -(CH₂)_nC(O)R⁹ であり、ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R¹¹ で置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリ

ールはそれぞれ、少なくとも1個の R^{11} で置換されていてもよく、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素と一緒に、1個または複数の R^{11} で置換されていてもよい4員～7員の環を形成し、

R^{11} はそれぞれ独立に、フッ素、塩素、臭素、 $-OH$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-S-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14}$ アリール)、 $-S-(C_6 \sim C_{14}$ アリール)、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $-S-(C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14}$ アリール)、 $-S-(C_6 \sim C_{14}$ アリール)、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、フッ素、塩素、臭素、 $-OH$ 、シアノおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1個または複数の基で置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3または4である]。

【0007】

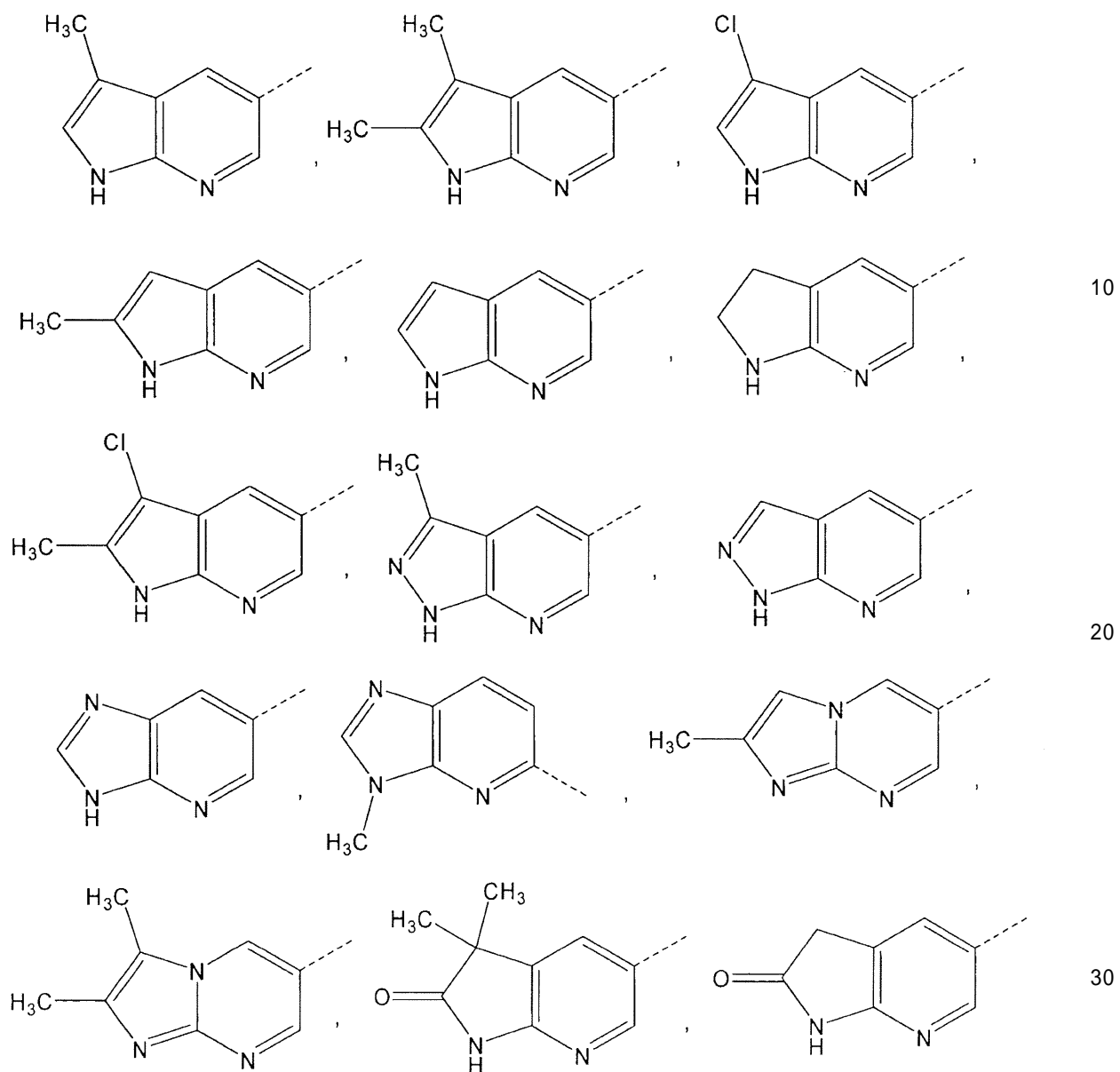
この実施形態の一態様では、 X は N である。この実施形態の他の態様では、 X は CR^7 である。さらなる態様では、 R^4 は H である。この実施形態のさらなる態様では、 R^5 は H である。この実施形態のさらなる態様では、 R^6 は H である。この実施形態のいっそうさらなる態様では、 R^4 、 R^5 および R^6 は H である。この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は、1個または複数の R^8 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルである。この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は、少なくとも1個の R^8 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は、メチル、イソプロピル、(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル、2,2-ジフルオロエチルおよびアセトニトリルから選択される。この実施形態の他の態様では、 R^3 は、 $-NR^9R^{10}$ である。

【0008】

この実施形態の他の態様では、 R^2 は、

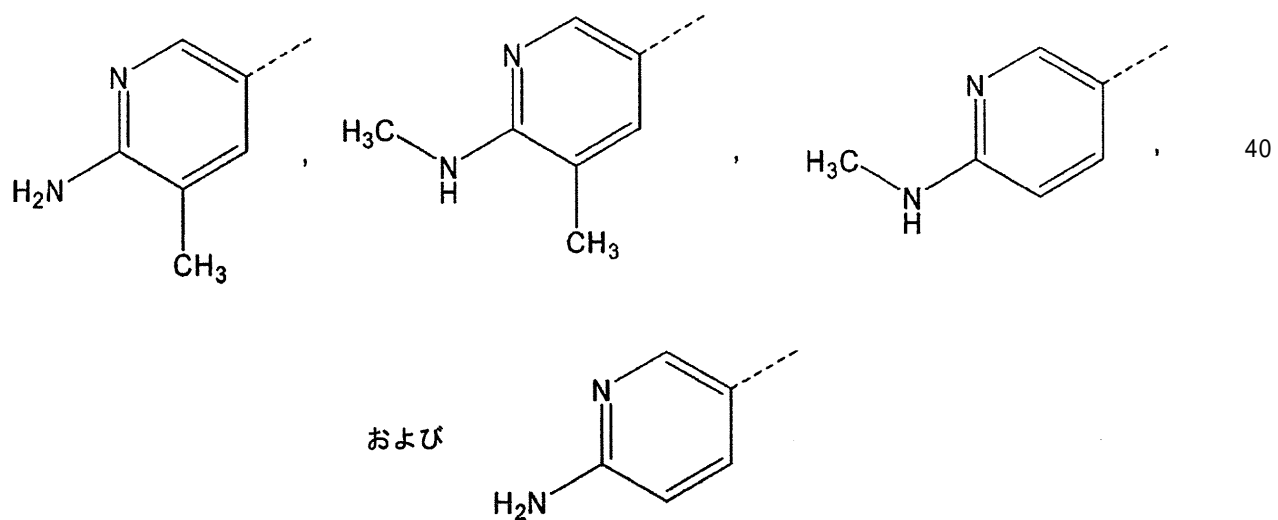
【0009】

【化 2 - 1】



【 0 0 1 0 】

【化 2 - 2】



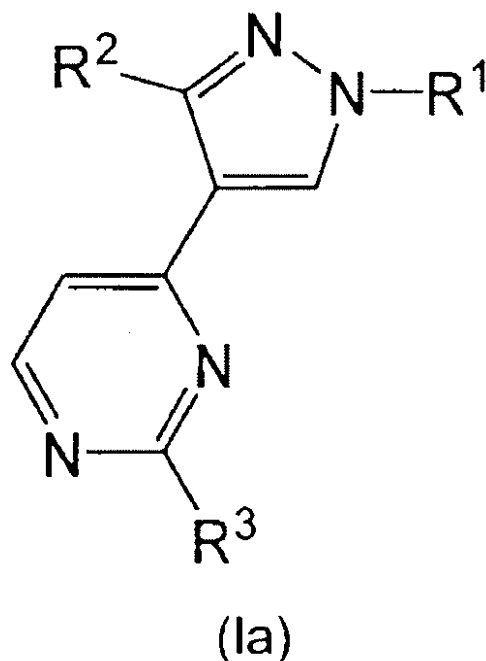
からなる群から選択される。

【 0 0 1 1 】

さらなる実施形態では、本発明は、次の構造を有する式 (I a) の化合物または薬学的に許容できるその塩である：

【 0 0 1 2 】

【 化 3 】



10

20

(Ia)

[式中、

R¹ は、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R² は、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₅ ~ C₁₄ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₃ ~ C₁₂ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよく、

30

R³ は、H または -NR⁹R¹⁰ であり、

R⁸ はそれぞれ独立に、-OH、フッ素、塩素、臭素、シアノ、-NR⁹R¹⁰、-C(O)N(R⁹R¹⁰)、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキル、C₂ ~ C₉ ヘテロアリールまたは -(CH₂)_nC(O)R⁹ であり、ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R¹¹ で置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ独立に、H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₃ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₅ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも 1 個の R¹¹ で置換されていてもよく、または R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素と一緒に、1 個または複数の R¹¹ で置換されていてもよい 4 員 ~ 7 員の環を形成し、

40

R¹¹ はそれぞれ独立に、フッ素、塩素、臭素、-OH、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₁₁ ヘテロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、-S-(C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、C₆ ~ C₁₄ アリール、-O-(C₆ ~ C₁₄ アリール)、-S-(C₆ ~ C₁₄ アリール)、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアル

50

【 0 0 1 3 】

10

この実施形態の他の態様では、 R^2 は

【化 4】



30

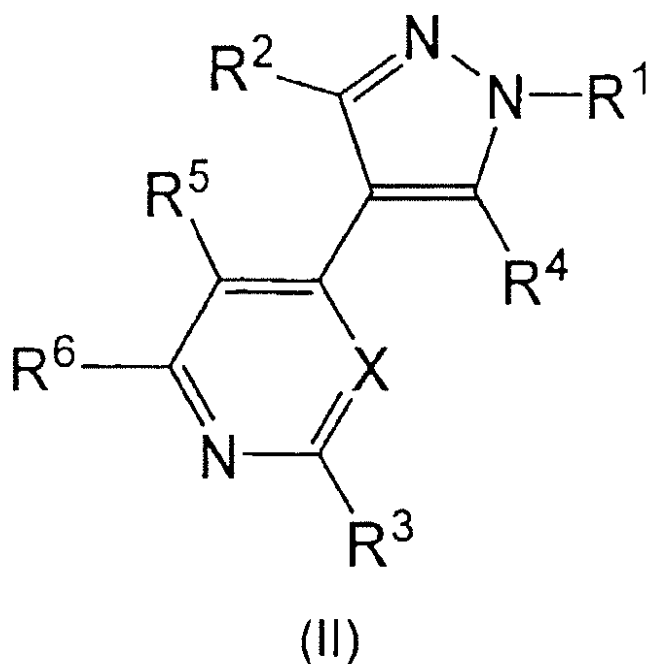
40

【 0 0 1 6 】

他の実施形態では、本発明は、式 (II) の化合物または薬学的に許容できるその塩である

【 0 0 1 7 】

【 化 5 】



[式中、

X は、N または CR^7 であり、

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R^8 で置換されていてもよく、

R^2 は、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_5 \sim C_{14}$ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R^8 で置換されていてもよく、または場合によって、 R^2 が $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールである場合、任意の 2 個の隣接する環原子上の水素原子と一緒に、1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のシクロアルキル、1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のシクロヘテロアルキルまたは 1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のヘテロアリールを形成してもよく、

R^3 は、H または $-NR^9R^{10}$ であるか、または X が CR^7 である場合、 R^3 は R^7 と一緒に、1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のヘテロアリール、1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のシクロヘテロアルキル、1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよいフェニルまたは 1 個もしくは複数の R^8 で置換されていてもよい 5 員 ~ 7 員のシクロアルキルを形成してもよく、

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 はそれぞれ独立に、H、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R^8

で置換されていてもよく、

R^8 はそれぞれ独立に、 $-OR^{11}$ 、フッ素、塩素、臭素、オキソ、シアノ、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{13}R^{14})$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールまたは $-(CH_2)_n C(O)R^{11}$ であり、ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、1個または複数の R^{11} で置換されていてもよく、

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立に、H、 $-C(O)N(R^{13}R^{14})$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルまたは $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも1個の R^{11} で置換されていてもよく、または R^9 および R^{10} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1個または複数の R^{11} で置換されていてもよい4員～7員のシクロヘテロアルキル環を形成し、

R^{11} および R^{12} はそれぞれ独立に、フッ素、塩素、臭素、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{13}R^{14})$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-S-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $-S-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-S-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $-S-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、1個または複数の R^{13} で置換されていてもよく、

R^{13} および R^{14} はそれぞれ独立に、H、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-S-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $-S-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、ここで、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-O-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-S-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ 、 $C_6 \sim C_{14}$ アリール、 $-O-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $-S-(C_6 \sim C_{14} \text{ アリール})$ 、 $C_2 \sim C_9$ シクロヘテロアルキルおよび $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリールはそれぞれ、フッ素、塩素、臭素、 $-OH$ 、シアノおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される1個または複数の基で置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3または4である。

【0018】

この実施形態の一態様では、 X はNまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態の他の態様では、 X は CR^7 または薬学的に許容できるその塩である。さらなる態様では、 R^4 はHまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態のさらなる態様では、 R^5 はHまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態のさらなる態様では、 R^6 はHまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態のさらなる態様では、 R^4 、 R^5 および R^6 はHまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は1個または複数の R^8 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは薬学的に許容できるその塩である。この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は少なくとも1個の R^8 で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは薬学的に許容できるその塩である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 9 】

この実施形態の一態様では、 R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、2, 2 - ジフルオロエチル、シアノメチル、ジフルオロシクロブタニル、(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 1 - シアノエチル、ジフルオロメチル、tert - ブチル、3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、ピペリジニル、N - アセチル - ピペリジニル、H、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロフラニル、4 - シアノフェニル、シス - フルオロシクロブタニル、トランス - フルオロシクロブタニル、オキセタニルおよび N - メチル - ピペリジニルまたは薬学的に許容できるその塩から選択される。

【 0 0 2 0 】

10

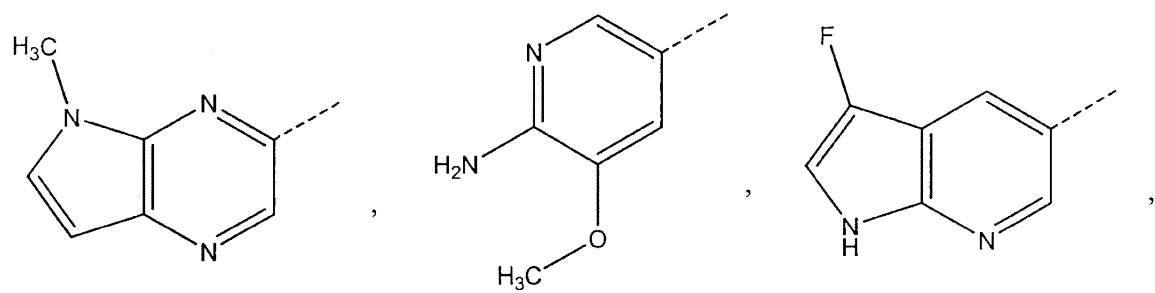
この実施形態のさらなる態様では、 R^1 は、メチル、イソプロピル、(3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル、2, 2 - ジフルオロエチルおよびアセトニトリルまたは薬学的に許容できるその塩から選択される。この実施形態の他の態様では、 R^3 は、 $-NR^9$ 、 R^{10} または薬学的に許容できるその塩である。

【 0 0 2 1 】

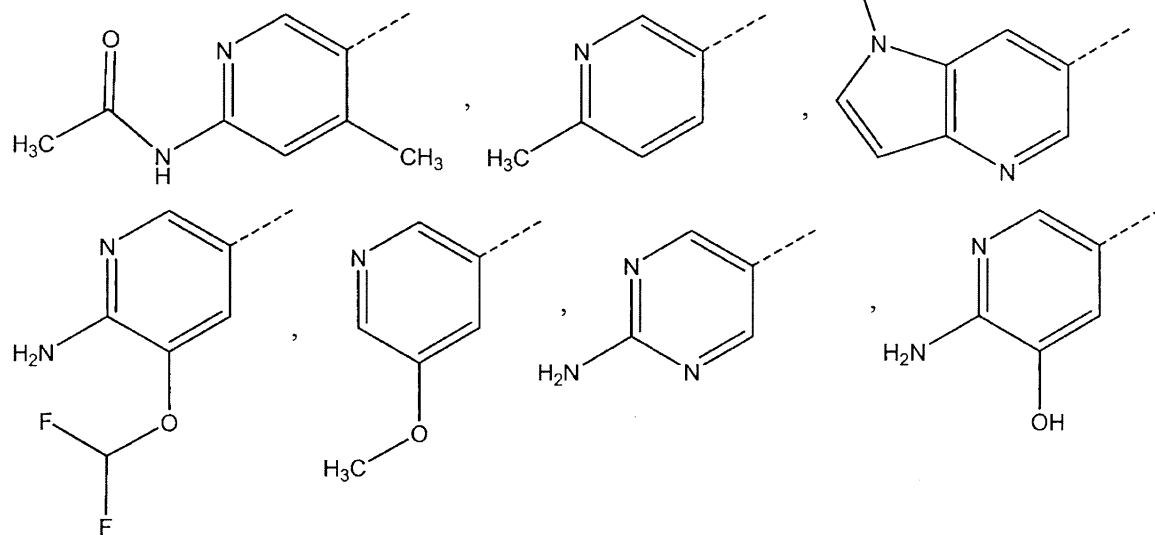
この実施形態の他の態様では、 R^2 は、

【 0 0 2 2 】

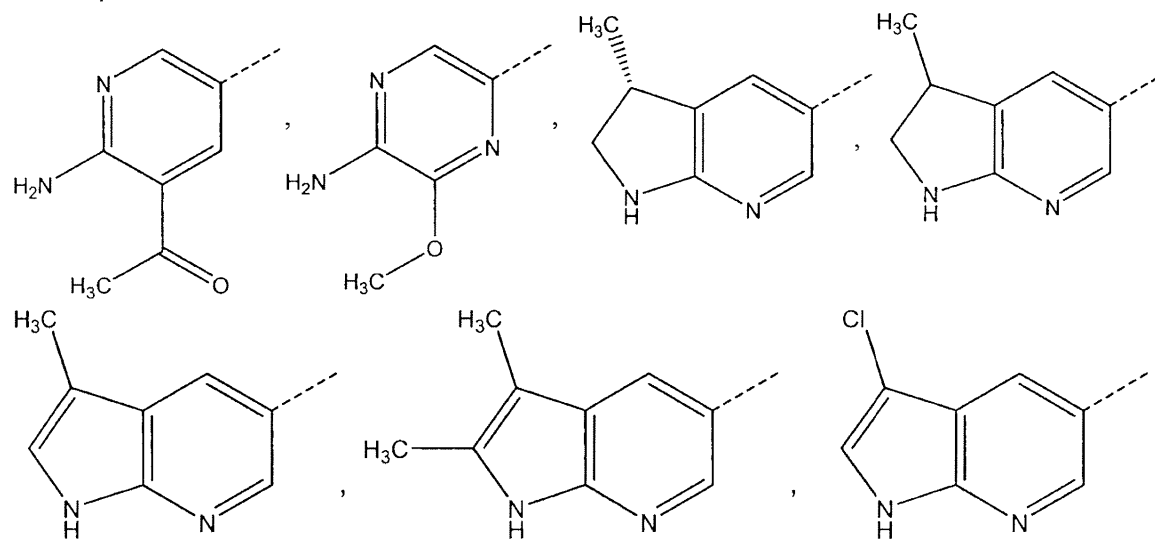
【化 6 - 1】



10



20

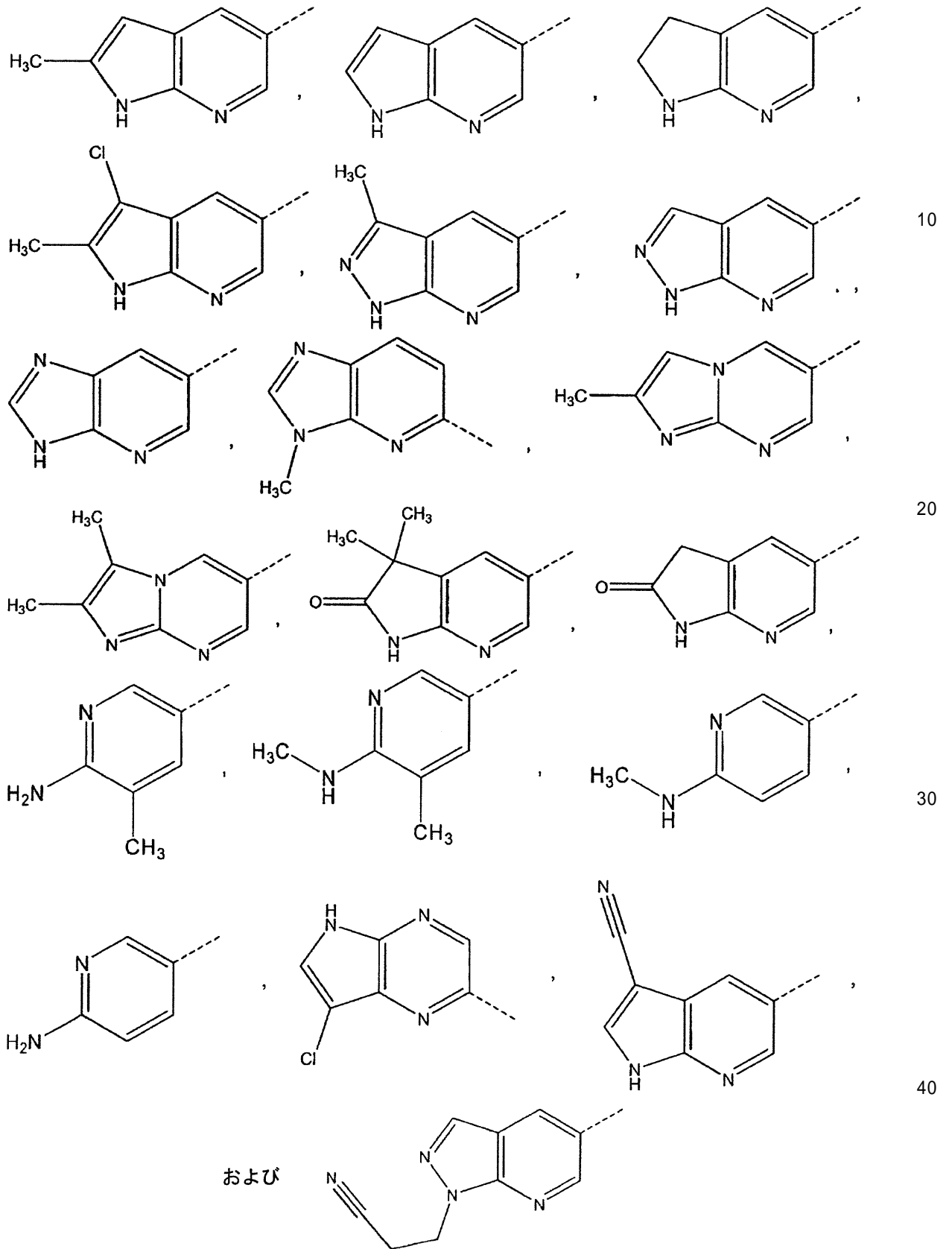


30

【 0 0 2 3】

40

【化 6 - 2】



または薬学的に許容できるその塩からなる群から選択される。

【0024】

この実施形態の他の態様では、 R^3 は $-NR^9R^{10}$ である。この実施形態の他の態様では、 R^3 は NH_2 、 H 、

【化 7】



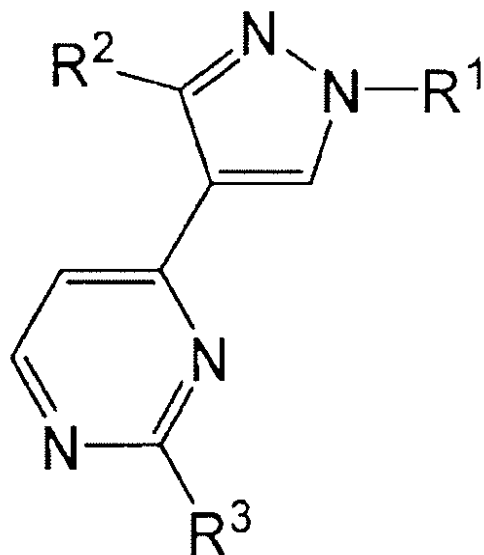
【 0 0 2 6 】

50

的に許容できるその塩である：

【 0 0 2 7 】

【 化 8 】



(IIa)

[式中、

R¹ は、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキルであり、

R² は、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₅ ~ C₁₄ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₃ ~ C₁₂ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R⁸ で置換されていてもよく、

R³ は、H または -NR⁹R¹⁰ であり、

R⁸ はそれぞれ独立に、-OR¹¹、フッ素、塩素、臭素、オキソ、シアノ、-NR¹³R¹⁴、-C(O)N(R¹³R¹⁴)、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-NO₂、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキル、C₂ ~ C₉ ヘテロアリールまたは -(CH₂)_nC(O)R⁹ であり、ここで、前記 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R¹¹ で置換されていてもよく、

R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ独立に、H、-C(O)N(R¹³R¹⁴)、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルまたは C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₄ アリール、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも 1 個の R¹¹ で置換されていてもよく、または R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合している窒素と一緒に、1 個または複数の R¹¹ で置換されていてもよい 4 員 ~ 7 員のシクロヘテロアルキル環を形成し、

R¹¹ および R¹² はそれぞれ独立に、フッ素、塩素、臭素、-OH、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-SR¹³、-S(O)₂R¹³、-OR¹³、-NR¹³R¹⁴、-C(O)N(R¹³R¹⁴)、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₁₁ ヘテロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、-O-(C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、-S-(C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、C₆ ~ C₁₄ アリール、-O-(C₆ ~ C₁₄ アリール)、-S-(C₆ ~ C₁₄ アリール)、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C

₉ ヘテロアリールであり、ここで、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、- O - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、- S - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、C₆ ~ C₁₄ アリール、- O - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、- S - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、1 個または複数の R^{1 3} で置換されていてもよく、

R^{1 3} および R^{1 4} はそれぞれ独立に、H、オキソ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₁₁ ヘテロアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、- O - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、- S - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、C₆ ~ C₁₄ アリール、- O - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、- S - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールであり、ここで、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、- O - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、- S - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル)、C₆ ~ C₁₄ アリール、- O - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、- S - (C₆ ~ C₁₄ アリール)、C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキルおよび C₂ ~ C₉ ヘテロアリールはそれぞれ、フッ素、塩素、臭素、- OH、シアノおよび C₁ ~ C₆ アルキルから選択される 1 個または複数の基で置換されていてもよい]。

【0028】

この実施形態の一態様では、R¹ は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、2, 2 - ジフルオロエチル、シアノメチル、ジフルオロシクロブタニル、(3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエチル、1 - メチル - 1 - シアノエチル、ジフルオロメチル、tert - ブチル、3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル、ピペリジニル、N - アセチル - ピペリジニル、H、テトラヒドロ - 2H - ピラニル、テトラヒドロフラニル、4 - シアノフェニル、シス - フルオロシクロブタニル、トランス - フルオロシクロブタニル、オキセタニルおよび N - メチル - ピペリジニルまたは薬学的に許容できるその塩から選択される。

【0029】

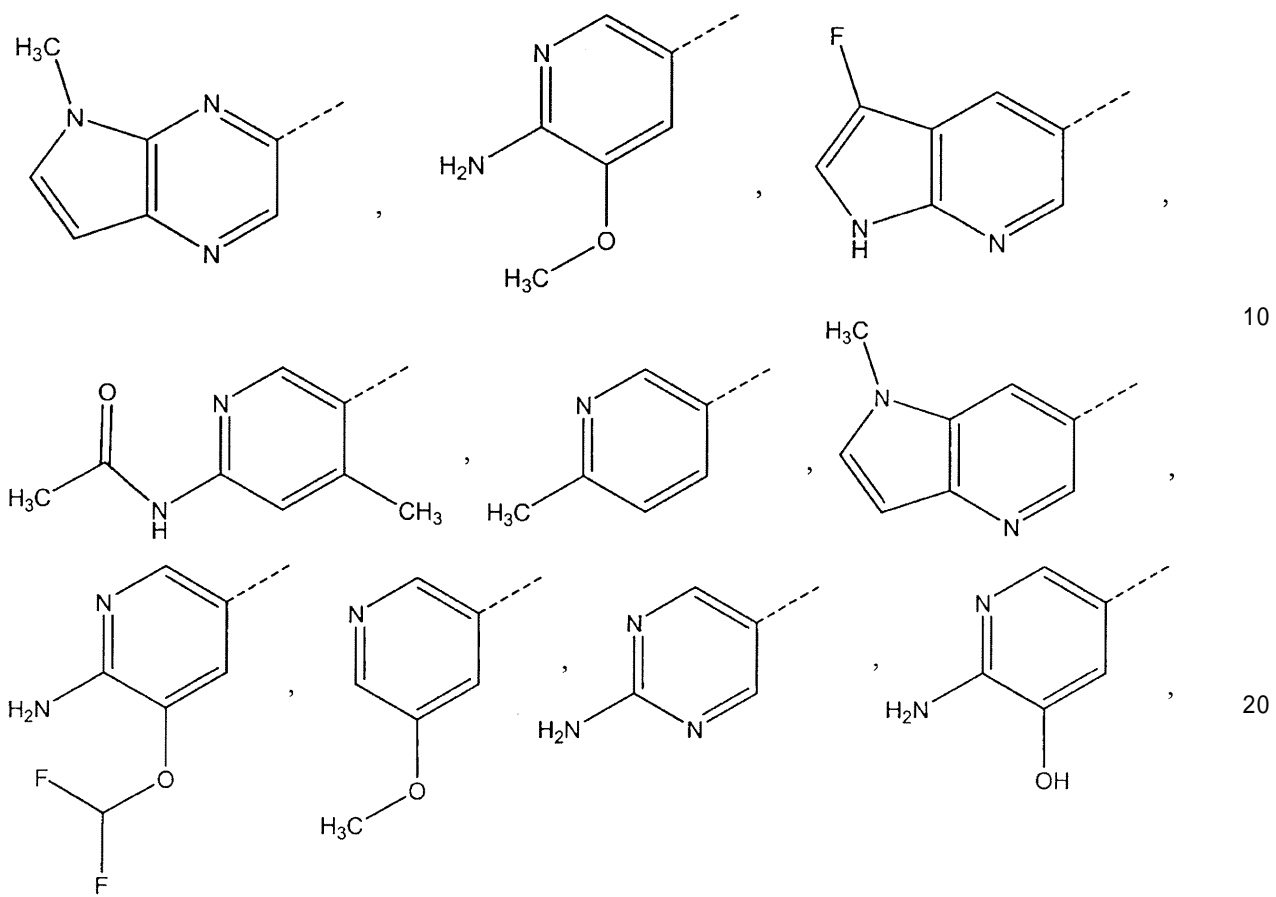
この実施形態の他の態様では、R² は、

【0030】

10

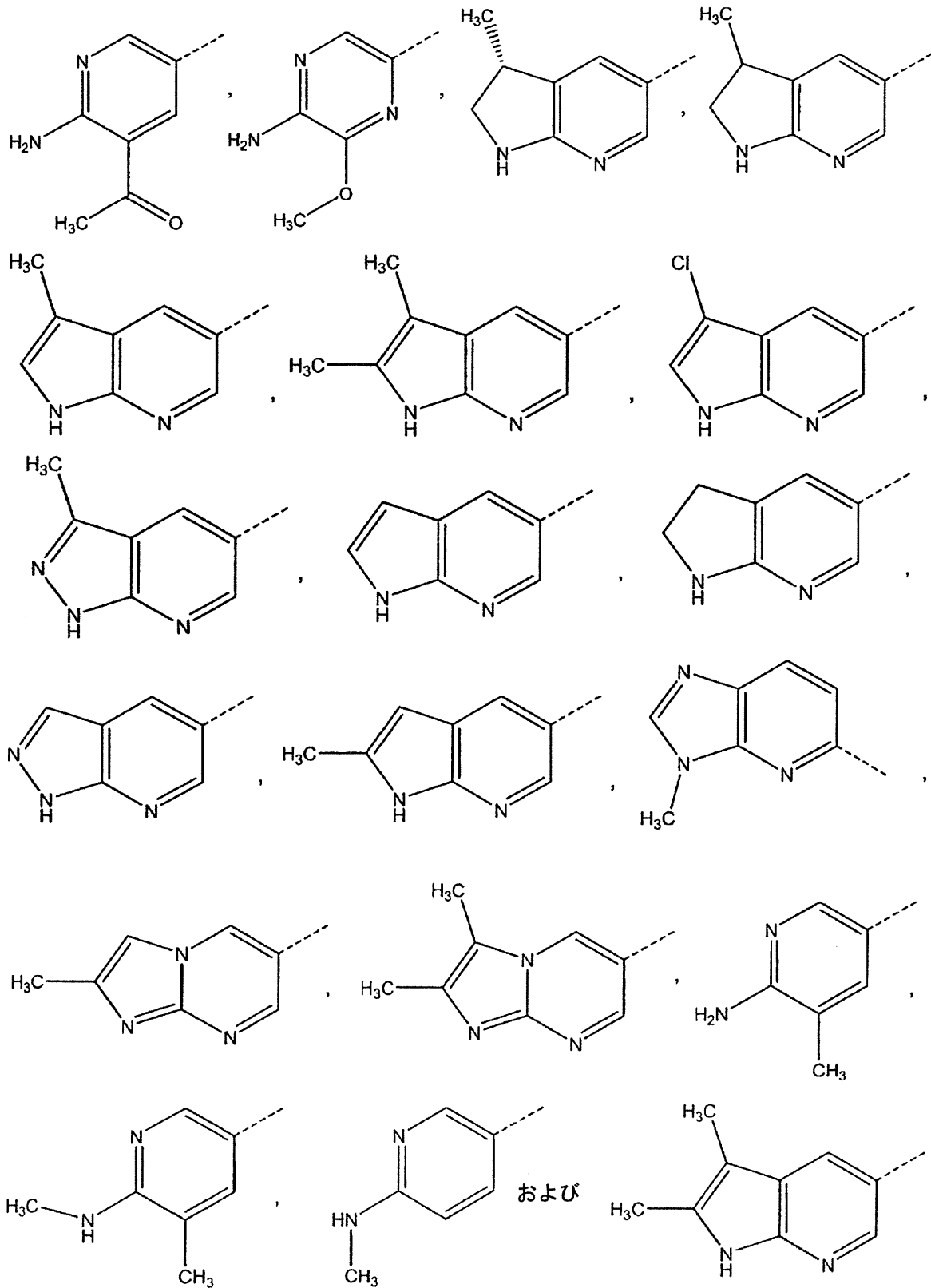
20

【化 9 - 1】



【 0 0 3 1】

【化 9 - 2】



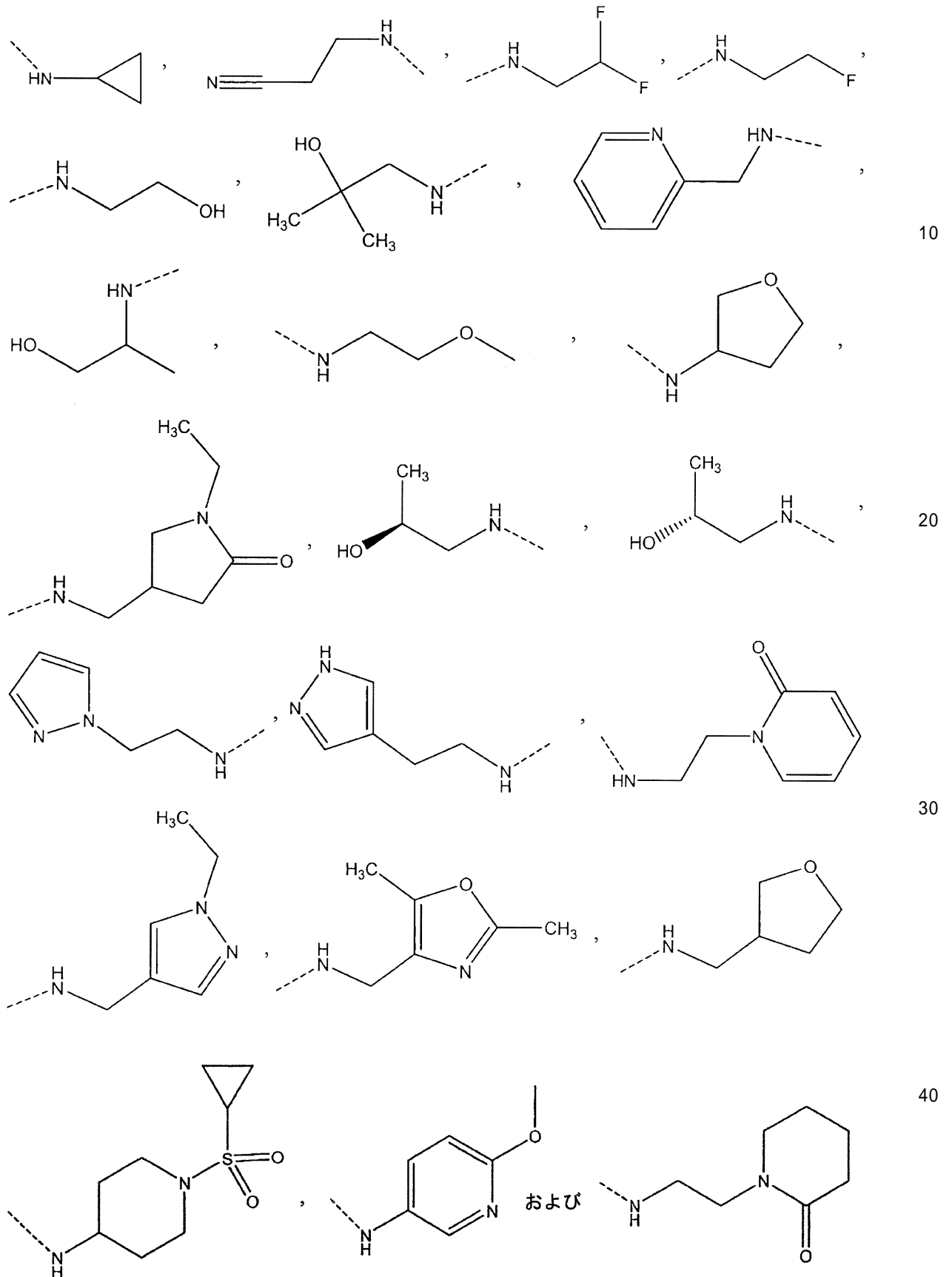
または薬学的に許容できるその塩からなる群から選択される。

【0032】

この実施形態の他の態様では、 R^3 は $-NR^9R^{10}$ である。この実施形態の他の態様では、 R^3 は NH_2 、 H 、

【0033】

【化 10】



または薬学的に許容できるその塩である。

【0034】

さらなる実施形態では、本発明は、(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(

3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4
 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 (2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 (2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 (2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル] ピリミジン - 2 - アミン、 (2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 N - (2 - フルオロエチル) - 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、 (2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 2 - ({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) エタノール、 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - [2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] ピリミジン - 2 - アミン、 (2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 [4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル、 1 - [2 - ({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) エチル] ピリジン - 2 (1 H) - オン、 (2 R) - 2 - ({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 1 - オール、 N - [(1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、 N - [(2 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 2 - アミン、 4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピリミジン - 2 - アミン、 (2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 - メトキシエチル) ピリミジン - 2 - アミン、 1 - エチル - 4 - [({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] ピロリジン - 2 - オン、 (2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、 (2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ

ル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 5 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 3 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (6 - (メチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (2, 3 - ジメチルイミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 6 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (1 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メチル) - 3 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、5 - (4 - (2 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピルアミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 2 (3 H) - オン、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールおよび(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールからなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩である。

【0035】

さらなる実施形態では、本発明は、(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (2, 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールおよび(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールからなる群から選択される化合物または薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1

10

20

30

40

50

H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2S) - 1 - (4 - (3 - (2, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。

【0036】

さらなる実施形態では、化合物は、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - N - シクロプロピルピリミジン - 2 - アミン、(2S) - 1 - ({4 - [3 - (3 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパン - 2 - オール、(2S) - 1 - ({4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパン - 2 - オール、3 - ({4 - [3 - (3 - フルオロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - フルオロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 3 - (3 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (3 - フルオロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、N - {5 - [4 - {2 - [(2 - シアノエチル)アミノ]ピリミジン - 4 - イル} - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - メチルピリジン - 2 - イル}アセトアミド、N - [1 - (シクロプロピル - スルホニル)ピペリジン - 4 - イル] - 4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - アミン、3 - ({4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、(2S) - 1 - ({4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパン - 2 - オール、3 - ({4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル]ピリミジン - 2 - イル}アミノ)プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエ

10

20

30

40

50

チル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニトリル、2 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - (2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルプロパンニトリル、(2 S) - 1 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、および 3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、または薬学的に許容できるその塩から選択される。

【 0 0 3 7 】

さらなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、(2 S) - 1 - [(4 - { 3 - [6 - アミノ - 5 - (ジフルオロメトキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール、4 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、3 - ({ 4 - [1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) - プロパンニトリル、2 - アミノ - 5 - [4 - (2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - アミノ } ピリミジン - 4 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] ピリジン - 3 - オール、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) - プロパンニトリル、2 - [4 - { 2 - [(2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル } - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) - プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - { [4 - (1 - イソプロピル - 3 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ } - プロパンニトリル、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - t e r t - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピリミジン - 2 - アミン、(2 R) -

10

20

30

40

50

2 - [4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] プロパン - 1 - オール、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、3 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) - プロパンニトリル、2 - [4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピリミジン - 2 - アミン、および 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、または薬学的に許容できるその塩から選択される。

【 0 0 3 8 】

さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、4 - [1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、3 - クロロ - 5 - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 4 - ピリミジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、4 - [1 - tert - ブチル - 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、(2 S) - 1 - ({ 4 - [1 - tert - ブチル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、4 - [1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - ピリミジン - 2 - アミン、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - ピリミジン - 2 - アミン、3 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - ピリミジン - 2 - アミン、3 - ({ 4 - [1 - tert - ブチル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - tert - ブチル - 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - [(4 - { 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミノ] プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - tert - ブチル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) - プロパンニトリル、3 - [(4 - { 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } ピリミジン - 2 - イル) アミノ] プロパンニトリル、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパン - 2 - オール、4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ

10

20

30

40

50

リジン - 5 - イル) - 1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピリミジン - 2 - アミン、3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、3 - ({4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニトリル、4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - {2 - [(2 - ヒドロキシエチル) - アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - ベンゾニトリル、4 - [1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、3 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、3 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、(S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - ((1 s, 3 s) - 3 - フルオロシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、(S) - 1 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - ((1 r, 3 r) - 3 - フルオロシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、(S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - ((1 r, 3 r) - 3 - フルオロシクロブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル、および 1 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、または薬学的に許容できるその塩から選択される。

【0039】

さらなる実施形態では、化合物は、N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル、(S) - 1 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - ((R) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル、3 - (4 - (1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル、3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル、(2 S) - 1 - ({4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ[2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエ

10

20

30

40

50

チル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 -
 オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 ,
 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリ
 ミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - [(4 - { 3 - (3
 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - [(3 - メチルオキ
 セタン - 3 - イル) メチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} ピリミジン - 2 - イル) ア
 ミノ] プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({
 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3
 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} ア
 ミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチ
 ル) - 3 - (3 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S
) - 1 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジ
 ン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、5 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル
) - 4 - (2 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ} ピリミジン - 4 - イル
) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボ
 ニトリル、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イ
 ル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン -
 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、2 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエ
 チル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) エタノール、2 - ({ 4 - [3
 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジ
 フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) エタ
 ノール、4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) -
 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - ア
 ミン、4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミ
 ン、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 5 - イル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3
 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (3 - メトキ
 シプロピル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン
 - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3
 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} ア
 ミノ) プロパン - 2 - オール、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1
 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール、N
 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - [1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3
 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル] ピリミジン - 2 - アミン、4 - [3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3
 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラ
 ザール - 4 - イル] - N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピリミジン - 2 - アミン、4 - [
 3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]
 ピリミジン - 2 - アミン、3 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 -
 シアノエチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパニトリル、3 - ({ 4 - [3 - (3 -
 クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 1

, 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ
) - プロパンニトリル、2 - [4 - (2 - アミノ - ピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 -
 クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ
 ル] - 2 - メチルプロパン - 1 - オール、3 - クロロ - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - ピ
 リミジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリ
 ジン、3 - クロロ - 5 - [1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 4 - ピリミジン -
 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、5 -
 (1 - t e r t - ブチル - 4 - ピリミジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) -
 3 - メトキシピリジン - 2 - アミン、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H -
 ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール、3
 - ({ 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - メチル - 1 H
 - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニトリル、N - (2
 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
] ピリミジン - 2 - アミン、4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (3 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
] - N - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - アミン、2 - [3 - (3 -
 クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - { 2 - [(2 - ヒドロ
 キシエチル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 2 - メ
 チルプロパンニトリル、2 - [4 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 3 - (3 - ク
 ロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
] - 2 - メチルプロパンニトリル、3 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メチルピリジン
 - 3 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリ
 ミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ
 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピリジン - 2 - アミン、4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン、4 - (1
 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラ
 ザール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、3 - クロロ - 5 - (1 - イ
 ソプロピル - 4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 -
 (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル)
 - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパン - 2 - オール
 、(2 S) - 1 - ({ 4 - [3 - (7 - クロロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン -
 2 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル
 } アミノ) プロパン - 2 - オール、または薬学的に許容できるその塩から選択される。

【 0 0 4 0 】

さるなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジ
 メチルエチル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イ
 ル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 -
 ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4
 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ
 エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) プロパンニ
 トリル、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イ
 ルアミノ) プロパン - 2 - オールおよび 3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピ
 リジン - 3 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル
) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、または薬学的に許容できるその塩

から選択される。

【0041】

さらなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、3 - ({ 4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル、および 3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリル、または薬学的に許容できるその塩から選択される。

10

【0042】

さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリルまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリルまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、3 - ({ 4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリルまたは薬学的に許容できるその塩である。さらなる実施形態では、化合物は、3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - プロパンニトリルまたは薬学的に許容できるその塩である。

20

30

40

【0043】

さらなる実施形態では、化合物は、表 1 に示されている 10 種の化合物または薬学的に許容できるその塩からなる任意の群から選択される。

【0044】

さらなる実施形態は、相互に矛盾しない上記の任意の他の態様と組み合わせた上記の任意の態様である。

【0045】

本発明はまた、本明細書に記載の少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容できるそ

50

の塩および薬学的に許容できる担体または希釈剤を含む医薬組成物に関する。

【0046】

本発明はまた、それを必要とする哺乳動物において、異常な細胞増殖または任意の R a f 媒介疾患もしくは状態を治療する方法に関し、これは、前記哺乳動物に、治療有効量の本明細書に記載の少なくとも 1 種の化合物または薬学的に許容できるその塩を投与するステップを含む。例えば、一実施形態では、異常な細胞増殖は、癌性である。さらなる実施形態では、異常な細胞増殖は、非癌性である。

【0047】

本発明はさらに、R a f 酵素活性を阻害する方法に関し、これは、R a f 酵素を、R a f 阻害量の本明細書に記載の少なくとも 1 種の化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させることを含む。

10

【0048】

本発明はさらに、哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための医薬品の製造における本明細書に記載の任意の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

【0049】

本発明はさらに、本明細書の具体的な実施例に、ならびに本明細書に記載の一般的な合成方法 A、B、C、D、E、F、G、H および I に示されている方法を使用して、本明細書に記載の化合物を製造する方法に関する。

【0050】

本発明はさらに、医薬品として使用するための任意の上記化合物またはその塩もしくは溶媒和物に関する。本発明はさらに、異常な細胞増殖を治療するための医薬品を製造するための任意の上記化合物またはその塩もしくは溶媒和物の使用に関する。

20

【発明を実施するための形態】

【0051】

本明細書で使用される場合、「含む」および「包含する」との用語は、その開かれた非限定的な意味で使用される。

【0052】

「ハロ」および/または「ハロゲン」との用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「オキソ」との用語は、二重結合によりアルキル、シクロアルキルまたはシクロヘテロアルキル上の炭素原子に共有結合していて、その炭素が sp^2 ハイブリダイゼーション (hybridization) 状態にあり、生じる官能基がケトンになるような酸素を指す。

30

【0054】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、1 から 6 個の炭素原子からなる直鎖および分枝鎖基を包含する飽和脂肪族炭化水素基を指す。(C_1 から C_6) アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、2 - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、tert - ブチル、ペンチルなどが包含される。

【0055】

本明細書で使用される場合、「 $C_2 \sim C_8$ アルケニル」との用語は、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有する 2 から 8 個の炭素を含むアルキル部分を意味する。このような基中の炭素 - 炭素二重結合は、安定な化合物をもたらすならば 2 から 8 個の炭素鎖に沿ったどの位置でもよい。このような基には、前記アルケニル部分の E および Z 異性体の両方が包含される。このような基の例には、これらに限られないが、エテニル、プロベニル、ブテニル、アリルおよびペンテニルが包含される。本明細書で使用される場合、「アリル」との用語は、 $-CH_2CH=CH_2$ 基を意味する。本明細書で使用される場合、「 $C(R)=C(R)$ 」との用語は、炭素がそれぞれ R 基により置換されている炭素 - 炭素二重結合を表している。

40

【0056】

50

本明細書で使用される場合、「 $C_2 \sim C_8$ アルキニル」との用語は、2 から 8 個の炭素原子を含み、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を有するアルキル部分を意味する。このような基中の炭素 - 炭素三重結合は、安定な化合物をもたらすならば 2 から 8 個の炭素鎖に沿ったどの位置でもよい。このような基の例には、これらに限られないが、エチン、プロピン、1 - ブチン、2 - ブチン、1 - ペンチン、2 - ペンチン、1 - ヘキシン、2 - ヘキシンおよび 3 - ヘキシンが包含される。

【0057】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」との用語は、前記アルキル基が 1 から 6 個の炭素原子を含有し、直鎖、分枝鎖または環式である O - アルキル基を意味する。別法では、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」は、「 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル」と本明細書

10

【0058】

「 $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル」との用語は、1 から 11 個の炭素原子を包含して全部で 2 から 12 個の原子を鎖中に有し、そのうちの 1 個または複数の原子は S、O および N から選択されるヘテロ原子であるが、前記鎖は、2 個の隣接する O 原子および 2 個の隣接する S 原子は含有することはできない直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。前記の鎖中の S 原子は、1 個または 2 個の酸素原子で酸化されて、それぞれスルフィドおよびスルホンをもたらすこともできる。さらに、本発明の化合物中の $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル基は、任意の炭素またはヘテロ原子にオキシ基を含有することができ、それにより安定な化合物をもたらされることがみこまれる。 $C_1 \sim C_{11}$ ヘテロアルキル基の例には、これらに限られないが、アルコール、アルキルエーテル、1 級、2 級および 3 級アルキルアミン、アミド、ケトン、エステル、スルフィドおよびスルホンが包含される。

20

【0059】

本明細書で使用される場合、「 $C_6 \sim C_{14}$ アリール」との用語は、例えば、単環式、二環式または三環式であってよい 6 から 14 個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素に由来する基を意味する。このような基の例には、これらに限られないが、フェニルまたはナフチルが包含される。本明細書で使用される場合、「Ph」および「フェニル」との用語は、 $-C_6H_5$ 基を意味する。本明細書で使用される場合、「ベンジル」との用語は、 $-CH_2C_6H_5$ 基を意味する。

30

【0060】

本明細書で使用される場合、「 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ」との用語は、O - アリール基を意味し、ここで、前記アリール基は、例えば、単環式、二環式または三環式であってよい 6 から 14 個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素に由来する基である。別法では、「 $C_6 \sim C_{14}$ アリールオキシ」は本明細書では、「 $-O-C_6 \sim C_{14}$ アリール」と互換的に使用される。このような基の例には、これらに限られないが、フェニルまたはナフトリルが包含される。

【0061】

本明細書で使用される場合、「 $-S-C_6 \sim C_{14}$ アリール」との用語は、S - アリール基を意味し、ここで、前記アリール基は、例えば、単環式、二環式または三環式であってよい 6 から 14 個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素に由来する基である。

40

【0062】

本明細書で使用される場合、「 $C_2 \sim C_9$ ヘテロアリール」は、その環中に全部で 5 から 10 個の原子を有し、2 から 9 個の炭素原子ならびに O、S および N からそれぞれ独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する芳香族複素環式基を意味するが、ただし、前記基の環は、2 個の隣接する O 原子または 2 個の隣接する S 原子は含有しない。複素環式基には、ベンゾ縮合環系が包含される。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリ

50

ル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジニル、1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジニル、3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジニル、イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジニルおよびフロピリジニルである。C₄ から C₉ ヘテロアリール基は、可能な場合には、C - 結合または N - 結合であってよい。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール - 1 - イル (N - 結合) またはピロール - 3 - イル (C - 結合) であってよい。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール - 1 - イル (N - 結合) またはイミダゾール - 3 - イル (C - 結合) であってよい。

10

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用される場合、「C₂ ~ C₉ シクロヘテロアルキル」は、その環系に全部で 4 から 13 個の原子を有し、2 から 9 個の炭素原子ならびに O、S および N からそれぞれ独立に選択される 1 から 4 個のヘテロ原子を含有する非芳香族、単環式、二環式、三環式、スピロ環式または四環式基を意味するが、ただし、前記基の環は、2 個の隣接する O 原子または 2 個の隣接する S 原子を含有しない。さらに、このような C₂ から C₉ シクロヘテロアルキル基は、安定な化合物をもたらすならば、任意の利用可能な原子にオキソ置換基を含有してもよい。例えば、このような基は、利用可能な炭素または窒素原子にオキソ原子を含有してもよい。このような基は、化学的に可能であれば、1 個を超えるオキソ置換基を含有してもよい。加えて、このような C₂ から C₉ シクロヘテロアルキル基がイオウ原子を含有する場合、前記イオウ原子は、1 個または 2 個の酸素原子で酸化されて、スルホキシドまたはスルホンをもたらしてもよいことを理解されたい。4 員のシクロヘテロアルキル基の例は、アゼチジニル (アゼチジンに由来) である。5 員のシクロヘテロアルキル基の例は、ピロリジニルである。6 員のシクロヘテロアルキル基の例は、ピペリジニルである。9 員のシクロヘテロアルキル基の例は、インドリニルである。10 員のシクロヘテロアルキル基の例は、4 H - キノリジニルである。このような C₂ から C₉ シクロヘテロアルキル基の他の例には、これらに限られないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 H - インドリルキノリジニル、3 - オキソピペラジニル、4 - メチルピペラジニル、4 - エチルピペラジニル、1 - オキソ - 2, 8, ジアザスピロ [4 . 5] デス - 8 - イル、1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジニルおよび 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [3, 4 - d] ピリミジニルが包含される。

20

30

40

【 0 0 6 4 】

「C₃ ~ C₈ シクロアルキル基」との用語は、全部で 3 から 8 個の炭素環原子を有する飽和、単環式、縮合、スピロ環式または多環式環構造を意味する。このような基の例には、これらに限られないが、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、シクロヘプチルおよびアダマンチルが包含される。

【 0 0 6 5 】

「シアノ」との用語は、- C ≡ N 基を指す。

【 0 0 6 6 】

「置換されている」との用語は、特定された基または部分が 1 個または複数の置換基を

50

持っていることを意味している。「非置換」との用語は、特定された基が置換基を持っていないことを意味している。「置換されていてもよい」との用語は、特定された基が非置換であるか、1個または複数の置換基により置換されていることを意味する。本発明の化合物において、基が「非置換」であるか、化合物中の全原子の価を満たすよりも少ない基で「置換されている」と述べられている場合、このような基の残りの価は水素により満たされていることを理解されたい。例えば、本明細書では「フェニル」とも称される C_6 アリール基が1個の追加の置換基で置換されている場合、通常の当業者であれば、このような基は、 C_6 アリール環の炭素原子上に4個の空いた位置を残していることを理解するであろう（当初の位置は6個であり、本発明の化合物の残りが結合した1個を引き、追加の置換基で1個を引くと、4個が残る）。このような場合、残りの4個の炭素原子はそれぞれ、1個の水素原子に結合して、その価を満たしている。同様に、本発明の化合物中の C_6 アリール基が「二置換されている」と述べられている場合、通常の当業者であれば、このことは、 C_6 アリールが、非置換である3個の炭素原子を残していることを意味することを理解するであろう。これら3個の非置換炭素原子はそれぞれ、1個の水素原子に結合して、その価を満たしている。

【0067】

「溶媒和物」との用語は、本発明の化合物と溶媒分子との間の分子複合体を記載するために使用される。溶媒和物の例には、これらに限られないが、本発明の化合物と水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミンまたはこれらの混合物との組合せが包含される。「水和物」との用語は、前記溶媒が水である場合に使用することができる。本発明では、水和物など、1個の溶媒分子が、本発明の化合物の1個の分子に結合しうることが特に企図される。さらに、本発明では、二水和物など、1個を超える溶媒分子が、本発明の化合物の1個の分子に結合しうることが特に企図される。加えて、本発明では、半水和物など、1個未満の溶媒分子が、本発明の化合物の1個の分子に結合しうることが特に企図される。さらに、本発明の溶媒和物は、化合物の非水和物形態の生物学的有効性を保持している、本発明の化合物の溶媒和物と企図される。

【0068】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる塩」との用語は、特定の誘導体の遊離酸および塩基の生物学的有効性を保持していて、生物学的にも他の意味においても望ましくないものではない、本発明の化合物の塩を意味している。

【0069】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる製剤」との用語は、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物と、本発明の化合物と相容性であり、その受容者に有害でない担体、希釈剤および/または賦形剤との組合せを意味している。通常の当業者に知られている手順により、医薬製剤を調製することができる。例えば、本発明の化合物を、一般的な賦形剤、希釈剤または担体と製剤し、錠剤、カプセルなどに成形することができる。このような製剤に適している賦形剤、希釈剤および担体の例には、次のものが包含される：デンプン、糖、マンニトールおよびケイ酸誘導体などの充填剤および増量剤；カルボキシメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、アルギン酸塩、ゼラチンおよびポリビニルピロリドンなどの結合剤；グリセリンなどの湿潤剤；ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、寒天、炭酸カルシウムおよび重炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；パラフィンなどの溶解遅延剤；第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；カオリンおよびベントナイトなどの吸着担体；ならびにタルク、ステアリン酸カルシウムおよびマグネシウムおよび固体ポリエチレングリコールなどの滑剤。最終医薬形態は、使用される賦形剤のタイプに応じて、丸薬、錠剤、粉剤、ロゼンジ、サシェ剤、カシェ剤または無菌包装粉剤などであってよい。加えて、本発明の薬学的に許容できる製剤は1個を超える活性成分を含有してよいことが特に企図される。例えば、このような製剤は、1種を超える本発明による化合物を含有することができる。別法では、このような製剤は、

1種または複数の本発明の化合物および異常な細胞増殖を低減する1種または複数の追加の薬剤を含有してよい。

【0070】

本明細書で使用される場合、「Raf阻害量」との用語は、哺乳動物などの*in vivo*で、または*in vitro*でRafの酵素活性を阻害するために必要な本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の量を指す。このような阻害をもたらすために必要なこのような化合物の量は、本明細書に記載されている方法および通常の当業者に知られている方法を使用すれば、過度の実験を行うことなく決定することができる。

【0071】

本明細書で使用される場合、「Raf酵素活性を阻害する」との用語は、*in vitro*で、またはヒトなどの哺乳動物などの*in vivo*で、酵素と本発明の化合物とを接触させることにより、Raf酵素の活性または機能を低減することを意味している。

【0072】

本明細書で使用される場合、「Raf」との用語は、a-Raf、b-Raf、c-Rafもしくはそれらの突然変異体または任意の知られているRafアイソフォームスプライス変異体を意味する。

【0073】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」との用語は、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与した場合に、本明細書で定義されている治療をもたらすために十分である本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の量を意味する。したがって、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の治療有効量は、Raf酵素の活性を調節または阻害して、Raf酵素の活性により媒介される疾患状態を低減または緩和するために十分な量である。

【0074】

哺乳動物、特にヒトにおける異常な細胞増殖または任意のRaf媒介疾患もしくは状態に関連した「治療する」、「治療すること」および「治療」との用語には、(i)治療が、病的状態のための予防的治療を構成するように、その状態に罹患しやすい対象において疾患または状態が発症することを防ぐこと；(ii)疾患または状態を調節または阻害すること、即ち進展を停止すること；(iii)疾患または状態を軽減すること、即ち疾患または状態を退行させること；または(iv)疾患もしくは状態または疾患もしくは状態から生じる症状を軽減および/または緩和すること、例えば、基礎にある疾患または状態に対処することなく、炎症性応答を軽減することが包含される。癌などの異常な細胞増殖に関しては、これらの用語は単に、異常な細胞増殖に罹患している個人の期待寿命を延長することまたは疾患の1つまたは複数の症状を軽減することを意味している。

【0075】

別段に示されていない限り、本発明の化合物に対する本明細書の言及はすべて、多形体、立体異性体、互変異性体および同位体標識されたそのバージョンを包含するその塩、溶媒和物および複合体に対する言及を包含する。例えば、本発明の化合物は、薬学的に許容できる塩および/または薬学的に許容できる溶媒和物であってよい。

【0076】

本明細書で使用される場合、「異常な細胞増殖」は、別段に示されていない限り、正常な調節機構から独立（例えば、接触阻害を喪失）した細胞増殖を指し、正常な細胞の異常な増殖および異常な細胞の増殖を包含する。これには、これらに限られないが、突然変異チロシンキナーゼの発現または受容体チロシンキナーゼの過剰発現により増殖する腫瘍細胞（腫瘍）；異常なチロシンキナーゼ活性が生じる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞；受容体チロシンキナーゼにより増殖する任意の腫瘍；異常なセリン/トレオニンキナーゼ活性により増殖する任意の腫瘍；異常なセリン/トレオニンキナーゼ活性が生じる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞；活性化Ras癌遺伝子を発現する良性および悪性の両方の腫瘍；他の遺伝子での癌遺伝子突然変異の結果としてRasタンパク質が活性化される良性および悪性の両方の腫瘍細胞；異常なRas活性化が生じる他の増殖性疾患の良性

10

20

30

40

50

および悪性細胞の異常な増殖が包含される。このような良性増殖性疾患の例は、乾癬、良性前立腺肥大、ヒトパピローマウイルス（HPV）および再狭窄である。「異常な細胞増殖」はまた、酵素ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの活性から生じる、良性および悪性の両方の異常な細胞増殖を指し、これらを包含する。

【0077】

「異常な細胞増殖」および「高増殖性障害」との用語は、本出願において互換的に使用される。

【0078】

「立体異性体」との用語は、同一の化学構造を有するが、空間におけるその原子または基の配置に関して異なる化合物を指す。特に、「鏡像異性体」との用語は、相互に重ね合わせることでできない鏡像である、化合物の2種の立体異性体を指す。本明細書で 사용되는場合、「ラセミ」または「ラセミ混合物」との用語は、特定の化合物の鏡像異性体の1:1混合物を指す。他方で、「ジアステレオ異性体」との用語は、2個以上の不斉中心を含み、相互に鏡像でない立体異性体対の関係を指す。

【0079】

本発明の化合物は、Raf活性を調節または阻害するために有用である。したがって、これらの化合物は、単独で、または他の抗癌剤と組み合わせて、癌などの異常な細胞増殖に関連する疾患状態を予防および/または治療するために有用である。

【0080】

当分野で使用される規則に従って、記号：

【0081】

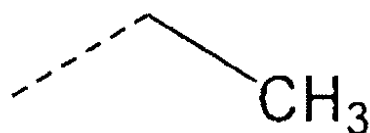
【化11】



が、部分または置換基と核または主鎖構造との結合点である結合を示すために本明細書中の構造式で使用される。他の規則に従って、本明細書のいくつかの構造式においては、炭素原子およびその結合水素原子は明示されてなく、例えば、

【0082】

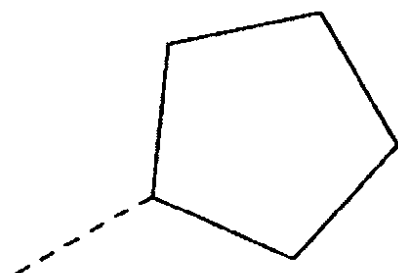
【化12】



は、エチル基を表し、

【0083】

【化13】



は、シクロペンチル基を表す、などである。

【0084】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有することがある。本発明の化合物の炭素 - 炭素結合は本明細書では、実線：

【 0 0 8 5 】

【 化 1 4 】



中実くさび：

【 0 0 8 6 】

【 化 1 5 】



または破線くさび：

【 0 0 8 7 】

【 化 1 6 】



を使用して示されていることがある。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子での可能な立体異性体（例えば、個々の鏡像異性体、ラセミ混合物など）のすべてが包含されることを示すこととする。不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさびの使用は、示されている立体異性体のみが包含されることを意味することを示すこととする。本発明の化合物は、1個を超える不斉炭素原子を含有することも可能である。これらの化合物では、不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、可能な立体異性体のすべてが包含されることを意味することを示すこととする。例えば、別段に述べられていない限り、本発明の化合物は、鏡像異性体およびジアステレオ異性体として、またはラセミ化合物およびそれらの混合物として存在しうることが意図される。本発明の化合物中の1個または複数の不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を示すための中実または破線くさびの使用は、ジアステレオ異性体の混合物が存在することを示すこととする。

【 0 0 8 8 】

個々の鏡像異性体を調製／単離するための慣用の技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用してのラセミ体の分割が包含される。別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合には、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させることもできる。生じたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを、不斉樹脂上、炭化水素、典型的には、イソプロパノール0から50%、典型的には2から20%およびアルキルアミン0から5%、典型的にはジエチルアミン0.1%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を鏡像異性体濃縮された形態で得ることもできる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。当業者に知られている慣用の技術により、立体異性体複合体を分離することができる。例えば、その開示全体が、参照により本明細書に援用されるE. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley、New York、1994年）参照。

【 0 0 8 9 】

本発明の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス／トランス（またはZ/E）異性体が可能である。化合物が例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含有する場合、互変異性（「tautomerism」）が生じうる。互

10

20

30

40

50

変異性の例には、ケトおよびエノール互変異性体が包含される。単一の化合物が、1種を超えるタイプの異性を示すこともある。1種を超える異性を示す化合物およびそれらの1種または複数の混合物を包含する、本発明の化合物の立体異性体、幾何異性体および互変異性形態すべてが、本発明の範囲内に包含される。シス/トランス異性体を、当業者によく知られている慣用の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化により分離することができる。

【0090】

本発明の化合物は、プロドラッグとして投与することができる。例えば、それ自体は薬理学的活性をほとんど有さないか、有さなくてもよい式(I)の化合物のある種の誘導体は、哺乳動物に投与すると、例えば、加水分解による分裂により、所望の活性を有する式(I)の化合物に変換しうる。このような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。例えば、式(I)の化合物中に存在する適切な官能基を、当業者に知られているある種の部分に代えることにより、プロドラッグを製造することができる。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用される「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、Vol. 14、ACS Symposium Series (T. Higuchi および W. Stella) および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987年(E. B. Roche 編、American Pharmaceutical Association) 参照。このようなプロドラッグのいくつかの例には、カルボン酸官能基の代わりのエステル部分、アルコール官能基の代わりのエーテル部分またはアミド部分および第1級または第2級アミノ官能基の代わりのアミド部分が包含される。置換基のさらなる例は、当業者には知られている。例えば、その開示全体が参照により本明細書に援用される H. Bundgaard による「Design of Prodrugs」(Elsevier、1985年) 参照。また、ある種の式(I)の化合物がそれ自体、他の式(I)の化合物のプロドラッグとして作用しうることも可能である。

【0091】

本発明の塩は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。塩の例には、これらに限られないが、酢酸塩、アクリル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩(クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩およびメトキシ安息香酸塩など)、炭酸水素塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、ブチン-1,4-ジオ酸塩(dioate)、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ジヒドロ塩化物、二水素リン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストロ酸塩(estolate)、エシル酸塩、エチルコハク酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセブ酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキシン-1,6-ジオ酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩化水素酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオ酸塩(lactobionate)、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メタン-スルホン酸塩、メチル硫酸塩、一水素リン酸塩、ムコ酸塩(mucate)、ナブシル酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩, embonate)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フタル酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオン酸塩、プロピオール酸塩(propiolate)、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、亜硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(teoclate)、トリシル酸塩、トリエチオドーデ(triethiodode) および吉草酸塩が包含される。

【0092】

もともと塩基性である本発明の化合物は、様々な無機および有機酸と共に幅広い種々の塩を形成しうる。このような塩は、動物に投与するためには薬学的に許容できなければならないが、実際には、反応混合物から本発明の化合物を初めは薬学的に許容できない塩として単離し、次いで、これを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に戻し変換し、続いて、この遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが往々にして望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に当量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に加えることにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈澱させることもできる。

10

【0093】

もともと酸性である本発明の化合物は、様々な薬理学的に許容できるカチオンと塩基塩を形成しうる。このような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウムおよびカリウム塩が包含される。これらの塩はすべて、慣用の技術により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、本発明の酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。このような非毒性塩基塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどの薬学的に許容できるカチオンに由来するものが包含される。対応する酸性化合物を所望の薬理学的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、生じた溶液を乾燥するまで、好ましくは減圧下に蒸発させることにより、これらの塩を調製することができる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで前記と同様の方法で生じた溶液を乾燥するまで蒸発させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、理論量の試薬を好ましくは使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

20

【0094】

本発明の化合物が塩基である場合、当分野で利用可能な任意の適切な方法により、例えば、遊離塩基を塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で、または酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸もしくはガラクトロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸もしくは酒石酸などのアルファ-ヒドロキシ酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸もしくはケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸などのスルホン酸などの有機酸で処理することにより、所望の塩を調製することができる。

30

【0095】

本発明の化合物が酸である場合、任意の適切な方法により、例えば、遊離の酸をアミン(第1級、第2級または第3級)、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、所望の塩を調製することができる。適切な塩の実例には、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第1級、第2級および第3級アミンならびにピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどの環式アミンに由来する有機塩ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムに由来する無機塩が包含される。

40

【0096】

薬剤が固体である場合には、本発明の化合物、薬剤および塩は、様々な結晶または多形形態で存在してよく、これらはすべて、本発明および規定の式の範囲内であることが意図されていることは、当業者には理解されるであろう。

【0097】

本発明はまた、1個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子に代えられている、同位体標識された本発明の化合物を包含する。本発明の化合物中に包含されるために適している同位体の例には、 ^2H および ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C など

50

の炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I および ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N および ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリンならびに ^{35}S などのイオウの同位体が包含される。ある種の同位体標識された本発明の化合物、例えば、放射性同位体を含むものは、薬物および/または基質組織分布研究で有用である。放射性同位体のトリチウム、 ^3H および炭素-14、 ^{14}C は、導入の容易さおよび検出の迅速な手段である点において、この目的のために特に有用である。ジュウテリウム、 ^2H などの重同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば高い *in vivo* 半減期または低い用量要求から生じるある種の治療的利点をもたらすので、場合によっては好ましいことがある。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影法 (PET) 研究において有用でありうる。

10

【0098】

当業者に知られている慣用の技術により、または他で使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する本明細書に記載のプロセスと同様のプロセスにより、同位体標識された本発明の化合物を通常は調製することができる。

【0099】

本発明の化合物は、適切と当業者に認識されうる任意の医薬形態で下記の医薬組成物に製剤することができる。本発明の医薬組成物は、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物および不活性な薬学的に許容できる担体または希釈剤を含む。

【0100】

Rafにより媒介される疾患または状態を治療または予防するために、治療有効量(即ち、治療効果を達成するために有効なRaf調整、調節または阻害量)の少なくとも1種の本発明の化合物(活性成分として)を、活性化化合物の最終医薬製剤への加工を容易にする例えば希釈剤、賦形剤および助剤から選択されうる1種または複数の薬学的に適切な担体と組み合わせることにより調製される適切な製剤で、本発明の医薬組成物を投与する。

20

【0101】

使用される薬学的担体は、固体でも液体でもよい。固体担体の例は、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。液体担体の例は、シロップ、落花生油、オリーブ油、水などである。同様に、本発明の組成物は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの当分野で知られている時間遅延または徐放性物質を単独で、またはロウ、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどと共に包含してもよい。他の添加剤または賦形剤を加えて、所望の製剤特性を達成することもできる。例えば、Labrasol、Gelucireなど生物学的利用率増強剤またはCMC(カルボキシメチルセルロース)、PG(プロピレングリコール)またはPEG(ポリエチレングリコール)などの配合剤を加えることができる。活性成分を光、水分および酸化から保護する半固体媒体であるGelucire(登録商標)を、例えば、カプセル製剤を調製する場合に加えることができる。

30

【0102】

固体担体を使用する場合、製剤を錠剤化することも、硬質ゼラチンカプセル中に粉末またはペレット形態で装入することも、またはトロージ剤またはロゼンジ剤に成形することもできる。固体担体の量は、変動しうるが、通常は、約25mgから約1gである。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル、アンブルもしくはバイアル中の無菌注射液剤もしくは懸濁剤または非水性液体懸濁剤の形態であってよい。半固体担体を使用する場合、製剤は、硬質および軟質ゼラチンカプセル製剤の形態であってよい。本発明の組成物を、投与様式、例えば非経口または経口投与に適した単位剤形に調製する。

40

【0103】

安定な水溶性剤形を得るために、本発明の化合物の塩を、コハク酸またはクエン酸の0.3M溶液などの有機または無機酸の水溶液に溶解させることができる。溶解性塩形態を

50

入手することができない場合、薬剤を、適切な補助溶媒または補助溶媒の組合せに溶かすことができる。適切な補助溶媒の例には、全体積に対して 0 から 60 % の範囲の濃度のアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 300、ポリソルベート 80、グリセリンなどが包含される。例示的实施形態では、本発明の化合物を DMSO に溶かし、水で希釈する。組成物はまた、活性成分の塩形態の水もしくは等張性食塩水などの適切な水性媒体溶液またはデキストロス溶液の形態であってもよい。

【0104】

適正な製剤は、選択される投与経路に左右される。注射では、本発明の化合物の薬剤を、好ましくはハanks 溶液、リンガー溶液または生理食塩水緩衝液などの生理学的に相容性な緩衝液中で水溶液に製剤することができる。経粘膜投与では、透過される障壁に適した浸透剤を製剤で使用する。このような浸透剤は通常、当分野で知られている。

10

【0105】

経口投与では、活性化合物と当分野で知られている薬学的に許容できる担体とを組み合わせることにより、化合物を製剤することができる。このような担体により、本発明の化合物を、治療される患者が経口摂取するための錠剤、丸薬、糖衣丸、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして処方することができる。活性成分（薬剤）と混合される固体賦形剤を使用し、場合によっては生じた混合物を粉碎し、望ましい場合には、適切な助剤を加えた後に顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣丸（*dragée*）の核を得ることにより、経口使用のための医薬製剤を得ることができる。適切な賦形剤には：ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを包含する糖などの充填剤；およびセルロース製剤、例えば、麦芽デンプン、小麦デンプン、米デンプン、馬鈴薯デンプン、ゼラチン、ゴム、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン（PVP）が包含される。望ましい場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を加えることもできる。

20

【0106】

糖衣丸の核は、適切なコーティングを備えている。この目的のために、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、カルボボールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい濃い糖溶液を使用することもできる。活性剤の異なる組合せを識別または特徴づけるために、染料または顔料を錠剤または糖衣丸コーティングに加えることもできる。

30

【0107】

経口で 사용할 ことができる医薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィット式カプセル、さらに、ゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑化剤からなる軟質密閉カプセルが包含される。プッシュフィット式カプセルは、活性成分をラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤および場合によって安定化剤と混合された形で含有することができる。軟質カプセルでは、活性剤を脂肪族油、流動ワセリンまたは流動ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁させることができる。さらに、安定化剤を加えることができる。経口投与のための製剤はすべて、このような投与に適した用量でなければならない。経口投与では、組成物は、慣用の方法で製剤された錠剤またはロゼンジの形態を取ることができる。

40

【0108】

鼻孔内または吸入による投与では、本発明に従って使用するための化合物を、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスを使用する加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーズンテーションの形態で簡便に送達することができる。加圧エアロゾルの場合には、投与単位を、計測量を送達するためのバルブを装備することにより決定することができる。吸入器または注入器などで使用するためのゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉

50

末基剤の粉末混合物を含有するように製剤することができる。

【0109】

化合物を、注射による、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤することもできる。注射のための製剤は、防腐剤を加えられている単位剤形で、例えば、アンプル中で、または多回投与用容器中で提供することができる。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁液、溶液またはエマルションなどの形態を取ることができ、懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤などの処方剤を含有することができる。

【0110】

非経口投与のための医薬製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を包含する。加えて、活性剤の懸濁剤を、適切な油性注射懸濁液として調製することができる。適切な疎水性溶媒または媒体には、ゴマ油などの脂肪族油またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステルまたはリポソームが包含される。水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなどの懸濁液の粘度を上昇させる物質を含有してもよい。場合によって、懸濁剤はまた、高濃度溶液の調製が可能であるように化合物の溶解性を高める適切な安定化剤または薬剤を含有してもよい。

10

【0111】

別法では、活性成分は、使用前に適切な媒体、例えば、無菌の発熱物質不含水で構成するための粉末形態であってもよい。

【0112】

20

前記の処方物 (f o r m u l a t i o n) に加えて、本発明の化合物はまた、デポー製剤として製剤することもできる。このような長期作用性製剤を、移植 (例えば、皮下または筋肉内) により、または筋肉内注射により投与することができる。したがって例えば、化合物を適切なポリマーまたは疎水性物質 (例えば、許容できるオイル中のエマルションとして) またはイオン交換樹脂を用いて、または僅かに溶解性な誘導体、例えば難溶性の塩として製剤することができる。疎水性化合物のための医薬担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水性相を含む補助溶媒系である。補助溶媒系は、VPD補助溶媒系であってよい。VPDは、3% w/vのベンジルアルコール、8% w/vの非極性界面活性剤ポリソルベート80および65% w/vのポリエチレングリコール300からなる溶液であり、無水エタノール中で体積まで補充されている。VPD補助溶媒系 (VPD: 5W) は、5% デキストロース水溶液で1:1希釈されたVPDを含有する。この補助溶媒系は疎水性化合物を十分に溶解し、それ自体、全身投与の際に低い毒性をもたらす。補助溶媒系の割合は、その溶解性および毒性特性を損なうことなく、適切に変動させることができる。さらに、補助溶媒成分のアイデンティティを変動させることもできる。例えば、他の低毒性非極性界面活性剤を、ポリソルベート80の代わりに使用することができ、ポリエチレングリコールのフラクションサイズを変化させることができ、他の生体相容性ポリマー、例えばポリビニルピロリドンをポリエチレングリコールの代わりにすることができ、他の糖または多糖をデキストロースの代わりにすることもできる。

30

【0113】

40

別法では、疎水性医薬化合物のために他の送達系を使用することもできる。リポソームおよびエマルションが、疎水性薬物のための送達媒体または担体の知られている例である。通常、DMSOの毒性により、より高い毒性という犠牲はあるが、ジメチルスルホキシドなどのある種の有機溶媒もまた、使用することができる。加えて、化合物を、治療剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなどの持続放出系を使用して送達することもできる。様々な持続放出物質が確立されており、当業者に知られている。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、数週間から100日を超えて化合物を放出する。治療剤の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のための追加の方策を用いることもできる。

【0114】

50

医薬組成物はまた、適切な固体相またはゲル相の担体または賦形剤を含んでもよい。これらの担体および賦形剤は、溶解性の乏しい薬物の生物学的利用率において顕著な改善をもたらす。このような担体または賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリエチレングリコールなどのポリマーが包含される。さらに、Gelucire（登録商標）、Capryol（登録商標）、Labrafil（登録商標）、Labrasol（登録商標）、Lauroglycol（登録商標）、Plurol（登録商標）、Peceol（登録商標）、Transcutol（登録商標）などの添加剤または賦形剤を使用することができる。

【0115】

さらに、医薬組成物を、直接皮膚上に薬物を送達するための皮膚パッチに導入することもできる。

10

【0116】

本発明の薬剤の実際の用量は、使用される特定の薬剤、製剤される特定の組成物、投与様式ならびに治療される特定の部位、受容者および疾患に応じて変化することは、理解されるであろう。所定の化合物に関する実験データを考慮して慣用の用量決定試験を使用すれば、当業者は、所定の一連の条件に最適な用量を確認することができる。経口投与では、通常使用される例示的一日用量は、適切な間隔で繰り返される治療経過で、約0.001から約1000mg/体重kgである。

【0117】

さらに、本発明の薬学的に許容できる製剤は、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を、約10mgから約2000mg、または約10mgから約1500mg、または約10mgから約1000mg、または約10mgから約750mg、または約10mgから約500mg、または約25mgから約500mg、または約50mgから約500mg、または約100mgから約500mgの量で含有することができる。

20

【0118】

加えて、本発明の薬学的に許容できる製剤は、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を、約0.5w/w%から約95w/w%、または約1w/w%から約95w/w%、または約1w/w%から約75w/w%、または約5w/w%から約75w/w%、または約10w/w%から約75w/w%、または約10w/w%から約50w/w%の量で含有することができる。

30

【0119】

本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物は、異常な細胞増殖を患っているヒトなどの哺乳動物に単独で、または薬学的に許容できる製剤の一部として、1日1回、1日2回、1日3回もしくは1日4回またはそれ以上の頻度で投与することができる。

【0120】

本発明の化合物に関して、そのような治療を必要とする哺乳動物への特定の医薬製剤、用量および1日当たり所定の投与回数はすべて、通常の当業者の知識の範囲内での選択であり、過度の実験を伴わなくても決定することができることは当業者であれば理解するであろう。

【0121】

40

本発明はまた、ヒトを包含する哺乳動物における異常な細胞増殖を治療する方法に関し、この方法は、前記哺乳動物に、異常な細胞増殖を治療する際に有効な量の前記で定義された式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。

【0122】

この方法の一実施形態では、異常な細胞増殖は、これらに限られないが、中皮腫、肝胆道（肝管および胆管）、原発性または続発性CNS腫瘍、原発性または続発性脳腫瘍、肺癌（NSCLCおよびSCLC）、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭または首の癌、皮膚または眼内黒色腫、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃腸（胃、結腸直腸および十二指腸）、乳癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、ホジキン病、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎

50

の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、精巣癌、慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、多発性骨髄腫、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞種、網膜芽細胞種または前記の癌の1種または複数の組合せを包含する癌である。

【0123】

本発明の一実施形態では、癌は、肺癌（NSCLCおよびSCLC）、頭部または頸部の癌、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、乳癌、腎臓または尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍または前記の癌の1種または複数の組合せから選択される。

10

【0124】

本発明の他の実施形態では、癌は、肺癌（NSCLCおよびSCLC）、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌または前記の癌の1種または複数の組合せから選択される。

【0125】

本発明の他の実施形態では、癌は、肺癌（NSCLCおよびSCLC）、卵巣癌、結腸癌、直腸癌または前記の癌の1種または複数の組合せから選択される。

【0126】

前記の方法の他の実施形態では、前記の異常な細胞増殖は、これらに限られないが、乾癬、良性前立腺肥大症または再狭窄を包含する良性増殖性疾患である。

20

【0127】

本発明はまた、哺乳動物における異常な細胞増殖を治療する方法に関し、これは、前記哺乳動物に、異常な細胞増殖を治療するのに有効な量の本発明の化合物またはその塩もしくはは溶媒和物を、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、インターカレーション抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調整剤、抗体、細胞毒、抗ホルモンおよび抗アンドロゲンからなる群から選択される抗腫瘍剤と組み合わせて投与することを含む。

【0128】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載の本発明の化合物および医薬組成物と組み合わせて使用される抗腫瘍剤は、抗血管形成剤、キナーゼ阻害剤、panキナーゼ阻害剤または成長因子阻害剤である。好ましいpanキナーゼ阻害剤には、米国特許第6573293号（Pfizer, Inc., NY, USA）に記載されているSutent（商標）（スニチニブ）が包含される。抗血管形成剤には、これらに限られないが、EGF阻害剤、EGFR阻害剤、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE2阻害剤、IGF1R阻害剤、COX-II（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、MMP-2（マトリックス-メタロプロテイナーゼ2）阻害剤およびMMP-9（マトリックス-メタロプロテイナーゼ9）阻害剤などの薬剤が包含される。

30

【0129】

好ましいVEGF阻害剤には例えば、Genentech, Inc. (South San Francisco, California) のアバスチン（ベバシズマブ）、抗VEGFモノクローナル抗体が包含される。追加のVEGF阻害剤には、CP-547632（Pfizer Inc., NY, USA）、AG13736（Pfizer Inc.）、ZD-6474（AstraZeneca）、AEE788（Novartis）、AZD-2171）、VEGF Trap（Regeneron/Aventis）、パタラニブ（PTK-787、ZK-222584としても知られている；Novartis & Schering AG）、マクゲン（ペガプタニブオクタナトリウム、NX-1838、EYE-001、Pfizer Inc./Gilead/Eyetec h）、IM862（Cytran Inc., Kirkland, Washington, USA）およびアンギオザイム、リボザイム（Boulder, Colorado）およびキロン（Chiron, Emeryville, California）からの合成

40

50

リボザイムならびにこれらの組合せが包含される。

【0130】

本発明を実施する際に有用なVEGF阻害剤は、米国特許第6534524号および同第6235764号に記載されており、これらは両方とも、あらゆる目的のためにその全体が援用される。追加のVEGF阻害剤は例えば、WO99/24440、WO95/21613、WO99/61422、米国特許第5834504号、WO98/50356、米国特許第5883113号、米国特許第5886020号、米国特許第5792783号、米国特許第6653308号、WO99/10349、WO97/32856、WO97/22596、WO98/54093、WO98/02438、WO99/16755およびWO98/02437に記載されており、これらはすべて、その全体が参照により本明細書に援用される。

10

【0131】

他の抗血管形成化合物には、アシトレチン、フェンレチニド、サリドマイド、ゾレドロン酸、アンギオスタチン、アブリジン、シレングチド(cilengtide)、コンブレタスタチンA-4、エンドスタチン、ハロフギノン、レビマスタット(rebimastat)、レモマブ(removab)、レプリミド、スクアラミン、ウクライン、ピタキシンおよびこれらの組合せが包含される。

【0132】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗増殖剤には、酵素ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの阻害剤および受容体チロシンキナーゼPDGFRの阻害剤が包含され、これには、次の米国特許第6080769号、米国特許第6194438号、米国特許第6258824号、米国特許第6586447号、米国特許第6071935号、米国特許第6495564号および米国特許第6150377号、米国特許第6596735号、米国特許第6479513号、WO01/40217、米国特許第2003-0166675号に開示および請求されている化合物が包含される。前記の特許および特許出願はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0133】

PDGFR阻害剤には、これらに限られないが、その内容全体があらゆる目的のために援用される国際特許出願公開WO01/40217およびWO2004/020431に開示されているものが包含される。好ましいPDGFR阻害剤には、PfizerのCP-673451およびCP-868596ならびにその塩が包含される。

30

【0134】

好ましいGARF阻害剤には、PfizerのAG-2037(ペリトレキソール(pelitrexol))およびその塩が包含される。本発明を実施する際に有用なGARF阻害剤は、あらゆる目的のためにその全体が援用される米国特許第5608082号に開示されている。

【0135】

本明細書に開示されている式(I)の化合物および医薬組成物と組み合わせて使用することができる有用なCOX-II阻害剤の例には、CELEBREX(商標)(セレコキシブ)、パレコキシブ、デラコキシブ、ABT-963、MK-663(エトリコキシブ)、COX-189(ルミラコキシブ)、BMS347070、RS57067、NS-398、Bextra(パルデコキシブ)、パラコキシブ、Vioxx(ロフェコキシブ)、SD-8381、4-メチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)-1-(4-スルファモイル-フェニル)-1H-ピロール、2-(4-エトキシフェニル)-4-メチル-1-(4-スルファモイルフェニル)-1H-ピロール、T-614、JTE-522、S-2474、SVT-2016、CT-3、SC-58125およびArcoxia(エトリコキシブ)が包含される。加えて、COX-II阻害剤は、米国特許出願第2005-0148627号および同第2005-0148777号に開示されており、これらの内容は、あらゆる目的のためにその全体が援用される。

40

【0136】

50

特殊な実施形態では、抗腫瘍剤は、セレコキシブ（米国特許第5466823号）、バルデコキシブ（米国特許第5633272号）、パレコキシブ（米国特許第5932598号）、デラコキシブ（米国特許第5521207号）SD-8381（米国特許第6034256号、実施例175）、ABT-963（WO2002/24719）、ロフェコキシブ（CAS No. 162011-90-7）、WO1998/03484に開示されているMK-663（またはエトリコキシブ）、WO1999/11605に開示されているCOX-189（ルミラコキシブ）、BMS-347070（米国特許第6180651号）、NS-398（CAS123653-11-2）、RS 57067（CAS 17932-91-3）、4-メチル-2-（3,4-ジメチルフェニル）-1-（4-スルファモイル-フェニル）-1H-ピロール、2-（4-エトキシフェニル）-4-メチル-1-（4-スルファモイルフェニル）-1H-ピロールまたはメロキシカムである。

10

【0137】

本明細書に開示されている本発明の化合物および医薬組成物と組み合わせて使用される抗腫瘍剤として有用な他の阻害剤には、プロスタグランジンを産生する酵素（シクロオキシゲナーゼIおよびII）を阻害して、低レベルのプロスタグランジンをもたらすアスピリンおよび非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）が包含され、これらには、次のものに限られないが、Salsalate（Amigesic）、Diflunisal（Dolobid）、Ibuprofen（Motrin）、Ketoprofen（Orudis）、Nabumetone（Relafen）、Piroxicam（Feldene）、Naproxen（Aleve、Naprosyn）、Diclofenac（Voltaren）、Indomethacin（Indocin）、Sulindac（Clinoril）、Tolmetin（Tolectin）、Etodolac（Lodine）、Ketorolac（Toradol）、Oxaprozin（Daypro）およびこれらの組合せが包含される。

20

【0138】

好ましいCOX-I阻害剤には、イブプロフェン（Motrin）、ヌプリン（nuprin）、ナプロキセン（Aleve）、インドメタシン（Indocin）、ナブメトン（Relafen）およびこれらの組合せが包含される。

【0139】

30

本明細書に開示されている本発明の化合物および医薬組成物と組み合わせて使用されるターゲット薬剤には、Iressa（ゲフィチニブ、AstraZeneca）、Tarceva（エルロチニブまたはOSI-774、OSI Pharmaceutical Inc.）、Erbix（セツキシマブ、Imclone Pharmaceuticals, Inc.）、EMD-7200（Merck AG）、ABX-EGF（Amgen Inc.およびAbgenix Inc.）、HR3（Cuban Government）、IgA抗体（Erlangen-Nuremberg大学）、TP-38（IVAX）、EGFR融合タンパク質、EGF-ワクチン、抗EGFR免疫リボソーム（Hermes Biosciences Inc.）およびこれらの組合せなどのEGFR阻害剤が包含される。好ましいEGFR阻害剤には、Iressa、Erbix、Tarcevaおよびこれらの組合せが包含される。

40

【0140】

他の抗腫瘍剤には、CP-724714（Pfizer Inc.）、CI-1033（カネルチニブ（canertinib）、Pfizer Inc.）、Herceptin（トラスツズマブ、Genentech Inc.）、Omitarg（2C4、ペルツズマブ、Genentech Inc.）、TAK-165（タケダ）、GW-572016（Ionafarnib、GlaxoSmithKline）、GW-282974（GlaxoSmithKline）、EKB-569（Wyeth）、PKI-166（Novartis）、dHER2（HER2ワクチン、CorixaおよびGlaxoSmithKline）、APC8024（HER2ワクチン、Dendreon）

50

、抗HER2/neu両特異性抗体(Decof Cancer Center)、B7.her2.IgG3(Agensys)、AS HER2(Research Institute for Rad Biology & Medicine)、三官能性両特異性抗体(Munich大学)およびmAB AR-209(Aronex Pharmaceuticals Inc)およびmAB 2B-1(Chiron)およびこれらの組合せなどのpan erb受容体阻害剤またはErbB2受容体阻害剤から選択されるものが包含される。

【0141】

好ましいerb選択的抗腫瘍剤には、Herceptin、TAK-165、CP-724714、ABX-EGF、HER3およびこれらの組合せが包含される。好ましいpan erb受容体阻害剤には、GW572016、CI-1033、EKB-569およびOmitargならびにこれらの組合せが包含される。

10

【0142】

追加のerbB2阻害剤には、WO98/02434、WO99/35146、WO99/35132、WO98/02437、WO97/13760、WO95/19970、米国特許第5587458号および米国特許第5877305号に開示されているものが包含され、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に援用される。本発明で有用なErbB2受容体阻害剤はまた、米国特許第6465449号および同第6284764号ならびにWO2001/98277に開示されており、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に援用される。

20

【0143】

加えて、他の抗腫瘍剤を、次の薬剤から選択することもできる：BAY-43-9006(Onyx Pharmaceuticals Inc.)、Genasense(オウグメロセン(augmerosen)、Genta)、Panitumumab(Abgenix/Amgen)、Zevalin(Schering)、Bexxar(Corixa/GlaxoSmithKline)、Abarelix、Alimta、EP0906(Novartis)、ディスコデルモリド(XAA-296)、ABT-510(Abbott)、Neovastat(Aeterna)、エンザスタウリン(Eli Lilly)、Combrestatin A4P(Oxigene)、ZD-6126(AstraZeneca)、フラボピリドール(Aventis)、CYC-202(Cyclacel)、AVE-8062(Aventis)、DMXAA(Roche/Antisoma)、Thymitaq(Eximias)、Temodar(テモゾロミド、Schering Plough)およびRevilimd(Celegene)およびこれらの組合せ。

30

【0144】

他の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：CyPat(酢酸サイプロテロン)、Histerelin(酢酸ヒストレリン)、Plenaixis(アバレリックスデボ)、Atrasentan(ABT-627)、Satraplatin(JM-216)、タロミド(サリドマイド)、Theratope、Temilifene(DPPE)、ABI-007(パクリタクセル)、Evista(ラロキシフェン)、Atamestane(Biomed-777)、Xyotax(ポリグルタメートパクリタクセル)、Targetin(ベキサロチン(bexarotine))およびこれらの組合せ。

40

【0145】

加えて、他の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：Trizaone(チラパザミン)、Aposyn(エキシスリンド(exisulind))、Nevastat(AE-941)、Ceplene(二塩酸ヒスタミン)、Orathecin(ルピテカン)、Virulizin、Gastrimmune(G17DT)、DX-8951f(メシル酸エキサテカン)、Onconase(ランピルナーゼ)、BEC2(ミツモアブ(mitumoab))、Xcytrin(モテキサフィンガドリニウム)およ

50

びこれらの組合せ。

【0146】

さらなる抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：CeaVac (CEA)、NeuTrexin (グルクロン酸トリメトレセート (trimetresate)) およびこれらの組合せ。追加の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：OvaRex (オレゴボマブ)、Osidem (IDM-1) およびこれらの組合せ。追加の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することもできる：Advexin (ING201)、Tirazone (チラパザミン) およびこれらの組合せ。追加の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：RSR13 (エファプロキシラル)、Cotara (1311ch TNT1/b)、NBI-3001 (IL-4) およびこれらの組合せ。追加の抗腫瘍剤は、次の薬剤から選択することができる：Canvaxin、GMKワクチン、PEG Interon A、Taxoprexin (DHA/パクリタクセル) およびこれらの組合せ。

10

【0147】

他の抗腫瘍剤には、PfizerのMEK1/2阻害剤PD325901、Array BiopharmのMEK阻害剤ARRY-142886、Bristol MyerのCDK2阻害剤BMS-387032、PfizerのCDK阻害剤PD0332991およびAstraZenecaのAXD-5438およびこれらの組合せが包含される。

【0148】

加えて、CCI-779 (Wyeth) およびラパマイシン誘導体RAD001 (Novartis) およびAP-23573 (Ariad)、HDAC阻害剤、SAHA (Merck Inc./Aton Pharmaceuticals) およびこれらの組合せなどのmTOR阻害剤もまた、利用することができる。追加の抗腫瘍剤には、オーロラ2阻害剤VX-680 (Vertex) およびChk1/2阻害剤XL844 (Exelixis) が包含される。

20

【0149】

次の細胞毒薬剤、例えば、エピルピシン (Ellence)、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタクセル、Zinecard (デキシラゾキサン)、リツキシマブ (Rituxan)、メシル酸イマチニブ (Gleevec) およびこれらの組合せからなる群から選択される1種または複数を、本明細書に開示されている本発明の化合物および医薬組成物と組み合わせて使用することができる。

30

【0150】

本発明はまた、これらに限られないが、エキセメスタン (Aromasin、Pfizer Inc.)、ロイプロレリン (LupronまたはLeuplin、TAP/Abbott/タケダ)、アナストロゾル (Arimidex、AstraZeneca)、ゴスレリン (gosrelin) (Zoladex、AstraZeneca)、ドキシセルカルシフェロール、ファドロゾール、ホルメスタン、クエン酸タモキシフェン (タモキシフェン、Nolvadex、AstraZeneca)、Casodex (AstraZeneca)、Abarelix (Praecis)、Trelstarおよびこれらの組合せを包含するホルモン療法と共に本発明の化合物を使用することを企図している。

40

【0151】

本発明はまた、これらに限られないが、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、レトロゾール (Femara、Novartis) を包含する抗エストロゲン、ピカルタミド、フルタミド、ミフェプリストン、ニルタミド、Casodex (商標) (4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-(トリフルオロメチル) プロピオンアニリド、ピカルタミド) およびこれらの組合せなどの抗アンドロゲンなどのホルモン療法薬と共に本発明の化合物を使用することに関する。

【0152】

50

さらに、本発明は、本発明の化合物を単独で、または1種または複数の支持的ケア用製品、例えば、Filgrastim (Neupogen)、オンダンセトロン (Zofran)、Fragmin、Procrit、Aloxi、Emendまたはこれらの組合せからなる群から選択される製品と組み合わせて提供する。

【0153】

特に好ましい細胞毒薬剤には、Camptosar、Erbitux、Iressa、Gleevec、Taxotereおよびこれらの組合せが包含される。

【0154】

次のトポイソメラーゼI阻害剤を抗腫瘍剤として利用することもできる：カンプトテシン、イリノテカンHCl (Camptosar)、エドテカリン、オラテシン (Supergen)、エキサテカン (Daiichi)、BN-80915 (Roche) およびこれらの組合せ。特に好ましいトポイソメラーゼII阻害剤には、エピルピシン (Ellence) が包含される。

【0155】

アルキル化剤には、これらに限られないが、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド、AMD-473、アルトレタミン、AP-5280、アパジコン (apaziquone)、ブロスタリシン (brotallucin)、ベンダムスチン、カルムスチン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イフォスファミド、KW-2170、マフォスファミドおよびミトラクトールが包含され；白金配位アルキル化化合物には、これらに限られないが、シスプラチン、Paraplatin (カルボプラチン)、エプタプラチン (eptaplatin)、ロバプラチン、ネダプラチン、Eloxatin (オキサリプラチン、Sanofi) またはサトルプラチン (satraplatin) およびこれらの組合せが包含される。特に好ましいアルキル化剤には、Eloxatin (オキサリプラチン) が包含される。

【0156】

代謝拮抗剤には、これらに限られないが、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル (5-FU) が単独で、またはロイコボリン、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル (carmofur)、シタラビン、シタラビンオクフォスフェート、エノシタビン、S-1、Alimta (プレメトレキサド (pemetrexed) ニナトリウム、LY231514、MTA)、Gemzar (ゲムシタビン、Eli Lilly)、フルダラビン、5-アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、デシタビン、エフロルニチン、エチニルシチジン、シトシンアラビノシド、ヒドロキシ尿素、TS-1、メルファラン、ネララビン、ノラトレキサド、オクフォスフェート、ニナトリウムプレメトレキサド、ペントスタチン、ペリトレキソール、ラルチトレキサド、トリアピン (triapine)、トリメトレキサート、ビダラビン、ピンクリスチン、ビノレルピン；または例えば、N-(5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸などの欧州特許出願第239362号に開示されている好ましい代謝拮抗剤のうちの1種およびこれらの組合せと組み合わせられた形態で包含される。

【0157】

抗生物質には、インターカレーション抗生物質が包含され：これらに限られないが、アクラルピシン、アクチノマイシンD、アムルピシン、アナマイシン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、ガラルピシン、イダルピシン、マイトマイシンC、ネモルピシン、ネオカルジノスタチン、ペプロマイシン、ピラルピシン、レベッカマイシン、スチマラマー、ストレプトゾシン、バルルピシン (valrubicin)、ジノスタチンおよびこれらの組合せが包含される。

【0158】

植物由来抗腫瘍物質には例えば、有糸分裂阻害剤、例えばビンブラスチン、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタクセルおよびこれらの組合せから選択されるものが含まれる。

【0159】

細胞毒トポイソメラーゼ阻害剤には、アクリラルピシン、アモナフィド、ベロテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、ジフロモテカン (diflomotecan)、イリノテカン HCl (Campptosar)、エドテカリン、エピルピシン (Ellence)、エトポシド、エキサテカン、ギマテカン (gimatecan)、ルルトテカン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピキサントロン (pixantrone)、ルピテカン、ソブゾキサン、SN-38、タフルポシド、トポテカンおよびこれらの組合せからなる群から選択される1種または複数の薬剤が含まれる。

10

【0160】

好ましい細胞毒トポイソメラーゼ阻害剤には、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン HCl (Campptosar)、エドテカリン、エピルピシン (Ellence)、エトポシド、SN-38、トポテカンおよびこれらの組合せからなる群から選択される1種または複数の薬剤が含まれる。

【0161】

免疫学的増強剤には、インターフェロンおよび数多くの他の免疫増強剤が含まれる。インターフェロンには、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロン、アルファ-2b、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ-1a、インターフェロンガンマ-1b (Actimmune) またはインターフェロンガンマ-n1ならびにこれらの組合せが含まれる。他の薬剤には、フィルグラスチム、レンチナン、シゾフィラン、TheraCys、ユベニメックス、WF-10、アルデスロイキン、アレムツズマブ、BAM-002、ダカルバジン、ダクリズマブ、デニロイキン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、イブリツモマブ、イミキモド、レノグラスチム、レンチナン、黒色腫ワクチン (Corixa)、モルグラモスチム、OncoVAX-CL、サルグラモスチム、タソネルミン、テクロイキン (tecleukin)、チマラスシン (thymalasin)、トシツモマブ、Virulizin、Z-100、エブラツズマブ、ミツモマブ、オレゴボマブ、ペムツモマブ (Y-muHMF G1)、Provenge (Dendreon) およびこれらの組合せが含まれる。

20

30

【0162】

生物学的応答調整剤は、組織細胞の生存、増殖または分化などの生体生物の防衛機構または生物学的応答を調整して、それらが抗腫瘍活性を有するようにする薬剤である。このような薬剤には、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、ユベニメックスおよびこれらの組合せが含まれる。

【0163】

本発明の化合物と組み合わせて使用することができる他の抗癌剤には、アリトレチノイン、アンブリゲン、アトラセンタン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、Bosentan、カルシトリオール、エキシスリンド、フィナスチリド、フォテムスチン、イバンドロン酸、ミルテフォシン、ミトキサントロン、I-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、タザロトネ (tazarotne)、Telcyta (TLK-286、Telik Inc.)、Velcade (ボルテマジブ (bortemazib)、Millenium)、トレチノインおよびこれらの組合せが含まれる。

40

【0164】

白金配位化合物には、これらに限られないが、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンおよびこれらの組合せが含まれる。

【0165】

50

カンプトテシン誘導体には、これらに限られないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、SN-38、エドテカリン、トポテカンおよびこれらの組合せが包含される。他の抗腫瘍剤には、ミトキサントロン、I-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノインおよびこれらの組合せが包含される。

【0166】

CTLA4（細胞毒リンパ球抗原4）抗体などの抗腫瘍免疫応答を増強しうる抗腫瘍剤ならびにMDX-010（Medarex）および米国特許第6682736号に開示されているCTLA4化合物などのCTLA4を遮断しうる他の薬剤；ならびに他のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤などの抗増殖剤、例えば、ファルネシルタン

10

【0167】

本発明の方法と組み合わせて使用することができる具体的なIGF1R抗体には、その全体が参照により本明細書に援用されるWO2002/053596に開示されているものが包含される。

【0168】

本発明で使用することができる具体的なCD40抗体には、その全体が参照により本明細書に援用されるWO2003/040170に開示されているものが包含される。放射線治療に応答してTNFアルファを発現するTNFerade（GeneVec）などの遺伝子治療剤もまた、抗腫瘍剤として使用することができる。

20

【0169】

本発明の一実施形態では、スタチンを、本発明の化合物およびその医薬組成物と共に使用することができる。Statins（HMG-CoAレダクターゼ阻害剤）は、Atorvastatin（Lipitor（商標）Pfizer Inc.）、Provastatin（Pravachol（商標）、Bristol-Myers Squibb）、Lovastatin（Mevacor（商標）、Merck Inc.）、Simvastatin（Zocor（商標）、Merck Inc.）、Fluvastatin（Lescol（商標）、Novartis）、Cerivastatin（Baycol（商標）、Bayer）、Rosuvastatin（Crestor（商標）、AstraZeneca）、LovostatinおよびNiacin（Advicor（商標）、Kos Pharmaceuticals）、これらの誘導体およびこれらの組合せからなる群から選択することができる。

30

【0170】

好ましい実施形態では、スタチンは、AtorvastatinおよびLovastatin、これらの誘導体および組合せからなる群から選択される。抗腫瘍剤として有用な他の薬剤には、Caduetが包含される。

【0171】

40

調製方法

下記の反応経路および合成スキームを使用し、容易に入手可能な出発原料を使用する当分野で利用可能な技術を使用して、本発明の化合物を調製することができる。次の一般的なスキームに従って、本発明の化合物を製造するために、様々な異なる試薬および保護基を使用することができることは、当業者であれば理解するであろう。したがって、「適切な塩基」、「適切な触媒」、「適切な酸化剤」などの用語が下記の一般的なスキームで

【0172】

本発明のある種の実施形態の調製を、本明細書に概説された一般的なスキームに従った

50

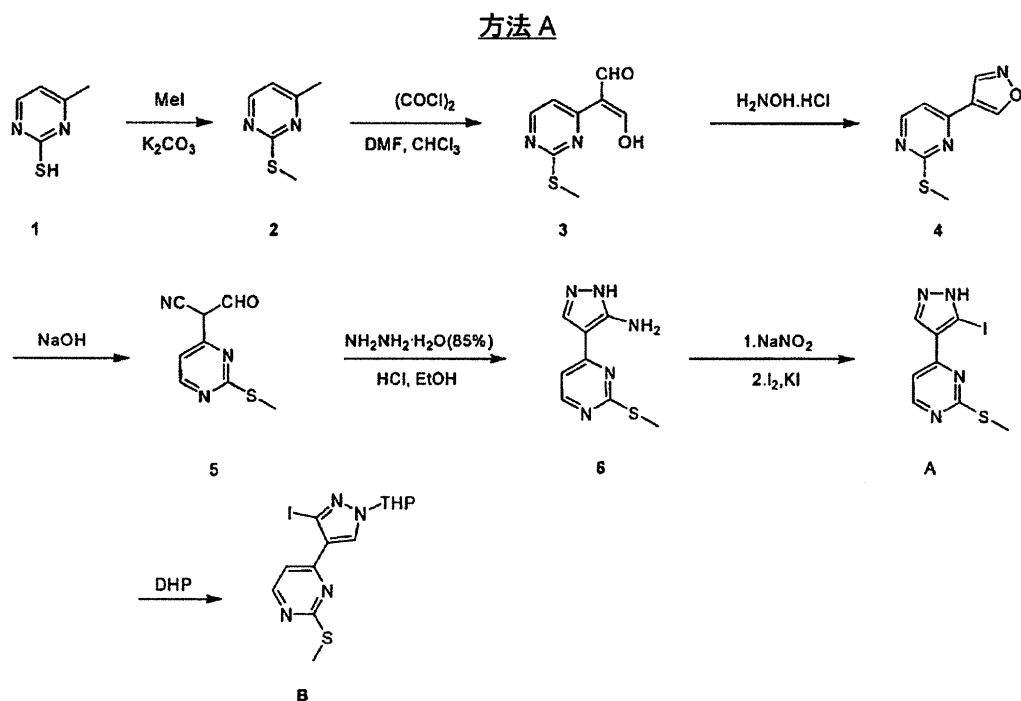
実施例で詳述する。記載の調製を、本発明の他の実施形態を調製するために容易に適合させることができることは、通常の当業者であれば理解するであろう。例えば、本発明による例示されていない化合物の合成を、当業者には明らかな変更により、例えば、妨害基を適切に保護することにより、当分野で知られている他の適切な試薬に変えることにより、または反応条件の日常的な変更により行うことができる。別法では、本明細書に言及されているか、当分野で知られている他の反応が、本発明の他の化合物を調製するための適応性を有することは理解されるであろう。

【0173】

一般的な一合成方法では、AおよびBにより表される一般構造の反応性中間体化合物を方法Aに従って調製する。

【0174】

【化17】



適切な塩基の存在下にチオール(1)をメチル化剤と反応させて、式2のチオ-メチルエーテルを得る。2を塩化オキサリルで処理して、式3により表されるアルデヒドを形成させる。ヒドロシルアミンで処理することにより、アルデヒド3を式4により表されるイソオキサゾールにさらに変換することができる。適切な塩基で処理することにより、イソオキサゾール4を分解して、アルデヒド5にすることができる。ヒドラジンと反応させることにより、イソオキサゾール5を式6のタイプのピラゾールにさらに変換することができる。ピラゾール6を、 NaNO_2 と反応させ、続いて、ヨードと反応させることを含む2ステップシーケンスにより、Aに変換することができる。最後に、アミンをジヒドロピランと反応させることにより、AをBに変換することができる。

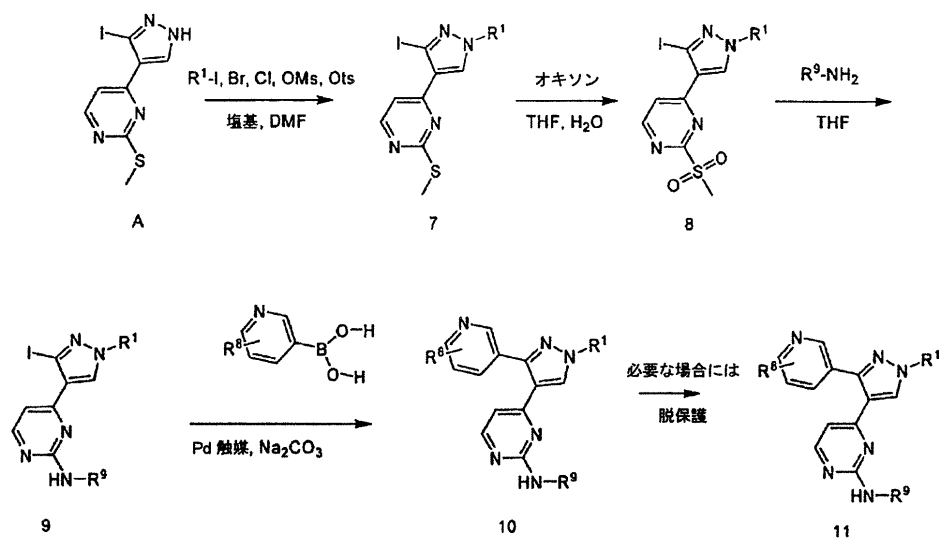
【0175】

他の一般的な合成プロセスでは、11により表される一般構造の化合物を方法Bに従って調製する。

【0176】

【化 1 8】

方法 B



10

方法 A を使用して、反応性中間体 A を調製することができる。反応性薬剤（例えば、 $\text{R}^1\text{-I}$ 、 $\text{R}^1\text{-Br}$ 、 $\text{R}^1\text{-Cl}$ 、 $\text{R}^1\text{-OMs}$ 、 $\text{R}^1\text{-Ots}$ など）をカップリングするために適した条件下に A をアルキル化することにより、7 への R^1 の導入を達成することができる。オキシソなどの適切な酸化剤により、7 中のイオウを酸化させて、スルホン 8 にすることができる。イオウをアミンに置き換えることにより、ピリミジン環上へのアミンの導入を達成すると、9 を得ることができる。パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下に、9 と適切なボロン酸（またはボロン酸エステル）とをスズキカップリングさせると、中間体 10 が生じる。最後に、化合物 10 が任意の残留している保護基の脱保護を必要とする場合には、このような脱保護を様々な方法により達成して、化合物 11 を生じさせることができる。これらの方法は、当業者に知られている（例えば、T. Greene および P. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 3 版、1999 年、John Wiley & Sons 参照）。

20

30

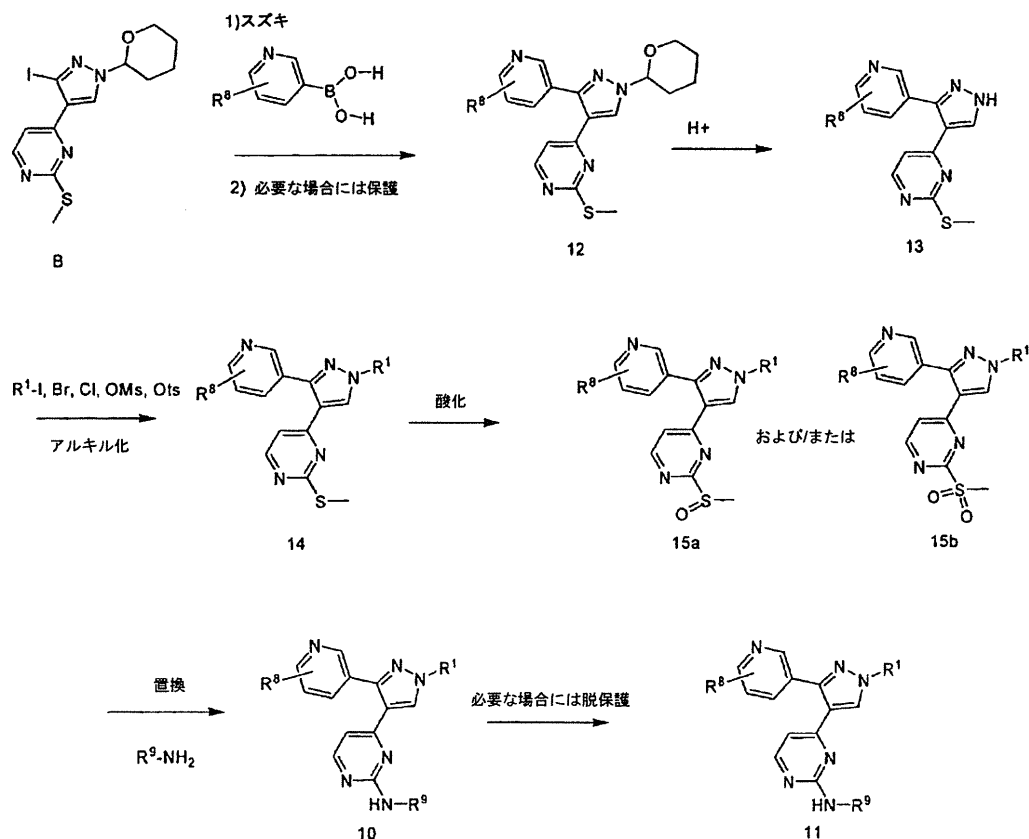
【0177】

他の一般的な合成プロセスでは、10 および 11 により表される一般構造の化合物はまた、方法 C に従って調製することができる。

【0178】

【化 19】

方法 C



反応性中間体 **B** は、方法 **A** を使用して調製することができる。パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下に、**B** と適切なボロン酸（またはボロン酸エステル）とをスズキカップリングさせると、中間体 **12** が生じる。THP 保護されたアミンを、様々な方法を使用して脱保護により露わにすると、アミン **13** を生じさせることができる。アミンから THP を除去する方法は、当業者に知られている（例えば、T. Greene および P. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 3 版、1999 年、John Wiley & Sons 参照）。反応性薬剤（例えば、 R^1-I 、 R^1-Br 、 R^1-Cl 、 R^1-OMs 、 R^1-OTs など）をカップリングするために適した条件下に **13** をアルキル化することにより、**14** への R^1 の導入を達成することができる。オゾンなどの適切な酸化剤で処理することにより、**14** 中のイオウを **15a** および/または **15b** に酸化させることができる。イオウをアミンに置き換えることにより、ピリミジン環上へのアミンの導入を達成すると、**10** を得ることができる。最後に、化合物 **10** が任意の残留している保護基の脱保護を必要とする場合には、このような脱保護を様々な方法により達成して、化合物 **11** を生じさせることができる。

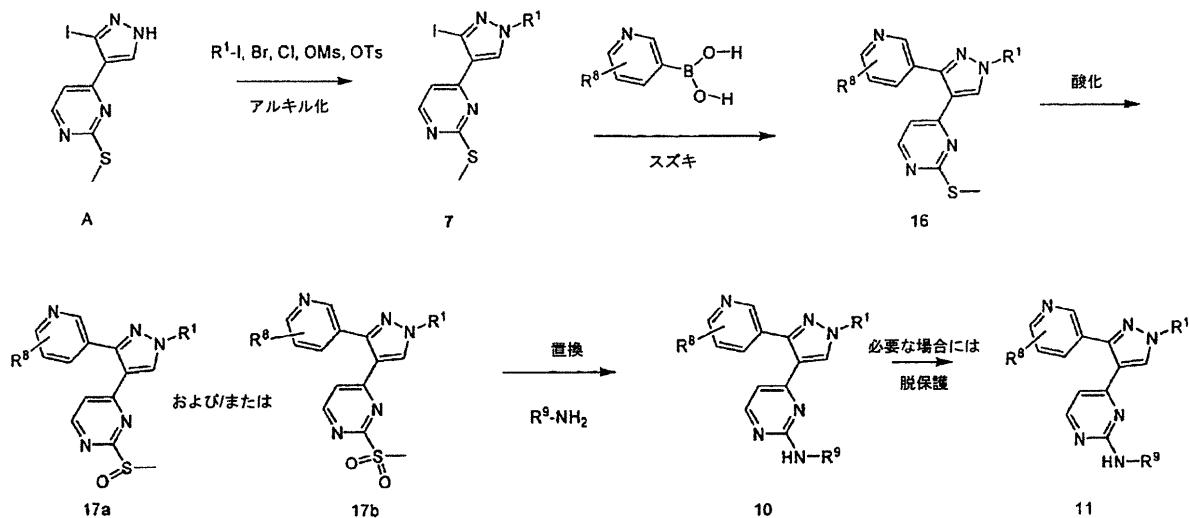
【0179】

他の一般的な合成プロセスでは、20 および 22 により表される一般構造の化合物を方法 **D** に従って調製される。

【0180】

【化 20】

方法 D



反応性中間体 A は、方法 A を使用して調製することができる。反応性薬剤（例えば、 R^1-I 、 R^1-Br 、 R^1-Cl 、 R^1-OMs 、 R^1-OTs など）をカップリングするために適した条件下に A をアルキル化することにより、7 への R^1 の導入を達成することができる。パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下に、7 と適切なボロン酸（またはボロン酸エステル）とをスズキカップリングさせると、中間体 16 が生じる。オゾンなどの適切な酸化剤で処理することにより、16 中のイオウを 17a および / または 17b に酸化させることができる。イオウをアミンに置き換えることにより、ピリミジン環上へのアミンの導入を達成すると、10 を得ることができる。最後に、化合物 10 が任意の残留している保護基の脱保護を必要とする場合には、このような脱保護を様々な方法により達成して、化合物 11 を生じさせることができる。

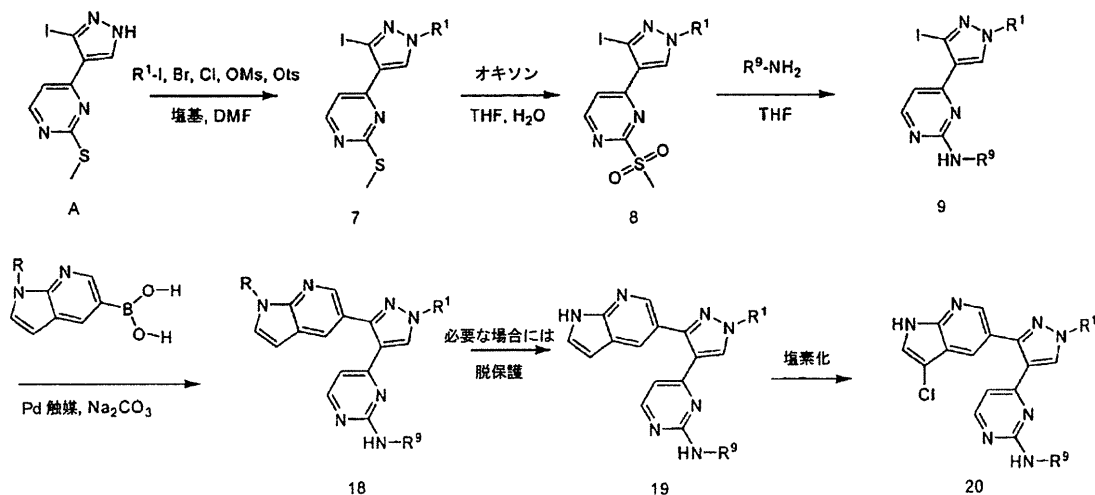
【0181】

他の一般的な合成プロセスでは、20 により表される化合物を、方法 E に従って調製する。

【0182】

【化 21】

方法 E



反応性中間体 A は、方法 A を使用して調製することができる。反応性薬剤（例えば、 R^1-I 、 R^1-Br 、 R^1-Cl 、 R^1-OMs 、 R^1-OTs など）をカップリングす

るために適した条件下に A をアルキル化することにより、7 への R₁ の導入を達成することができる。オキシソンの適切な酸化剤により、7 中のイオウをスルホン 8 に酸化させることができる。イオウをアミンに置き換えることにより、ピリミジン環上へのアミンの導入を達成すると、9 を得ることができる。パラジウム触媒などの適切な触媒の存在下に、9 と適切なボロン酸またはボロン酸エステル（式中、R は、水素または適切な窒素保護基である）とをスズキカップリングさせると、中間体 18 が生じる。化合物 18 が任意の残留している保護基の脱保護を必要とする場合には、このような脱保護を様々な方法により達成して、化合物 19 を生じさせることができる。最後に、化合物 19 を適切な塩素下条件下に塩素化すると、化合物 20 を得ることができる。

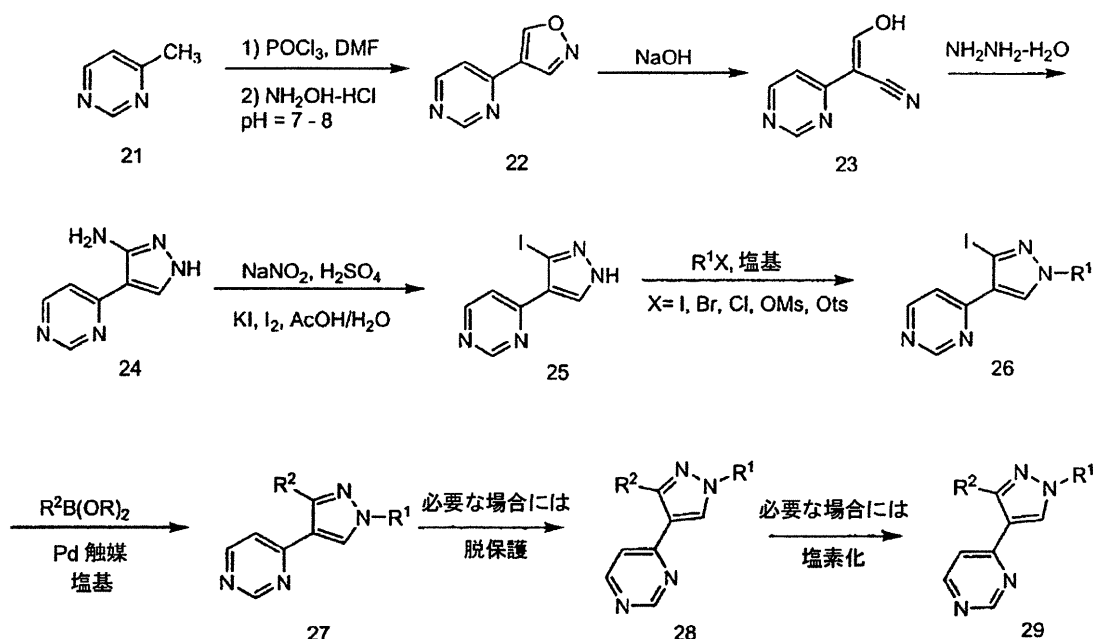
【0183】

他の一般的な合成プロセスでは、29 により表される化合物を方法 F に従って調製することができる。

【0184】

【化22】

方法 F



イソオキサゾール 22 の調製を、4 - メチルピリミジンまたはピコリンでの V i l s m e i e r 反応と、それに続くヒドロキシルアミンとの縮合を介して達成する。水酸化ナトリウム水溶液などの適切な塩基を用いてイソオキサゾールを開環し、続いて、ヒドラジンと縮合させると、アミノピラゾール 24 が得られる。S a n d m e y e r 反応により、アミノ基をヨードピラゾール（25）に変換し、スズキカップリング反応の前に、ピラゾール NH を好ましい R³ 基でアルキル化するか、または保護基で保護して、26 を得る。26 を適切なボロン酸またはボロン酸エステルとスズキカップリング反応させることにより、27 により表される化合物の合成を完了する。必要な場合には前記された通りに、脱保護および/または塩素化を達成すると、それぞれ 28 または 29 を得ることができる。

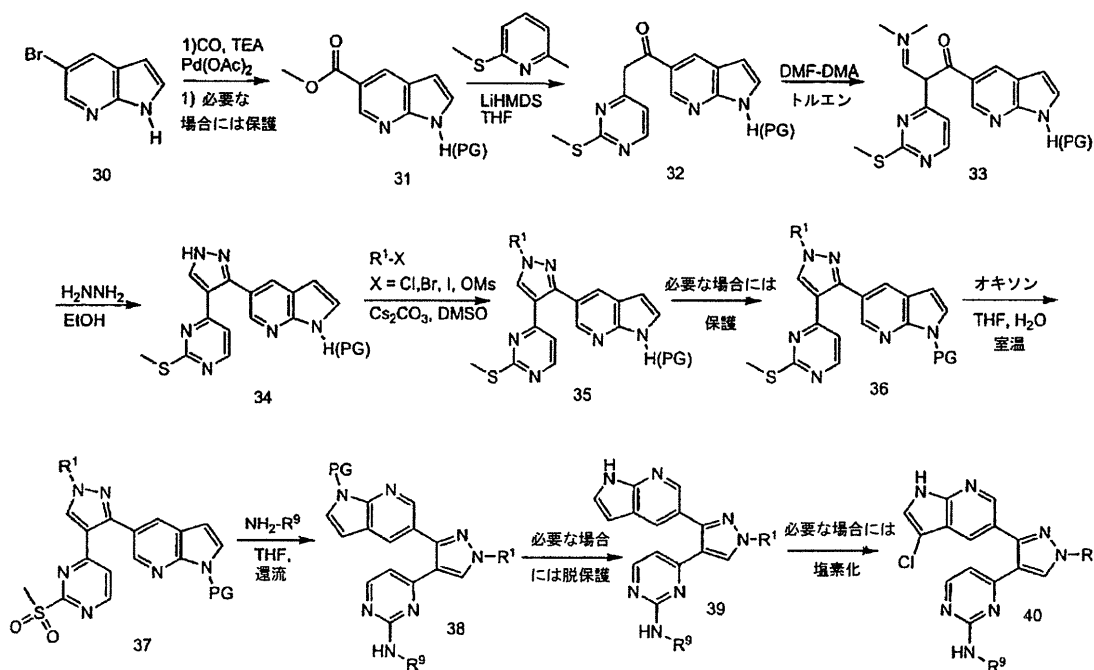
【0185】

他の一般的な合成プロセスでは、40 により表される化合物は、方法 G に従って調製することができる。

【0186】

【化 2 3】

方法 G



10

20

化合物 31 は、5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 30 から、適切な触媒の存在下に一酸化炭素と反応させ、続いて、必要な場合には、ピロール窒素を保護することにより調製することができる。LiHMDS などの適切な塩基の存在下に反応させることにより、化合物 31 を 2 - メチル - 6 - (メチルチオ) ピリジンと縮合させると、32 を得ることができる。32 を DMF - DMA と反応させることにより、化合物 33 中のイミンを導入すると、33 を得ることができる。ヒドラジンと反応させることにより、化合物 33 を環化させて、ピラゾール 34 を形成することができる。ピラゾール NH を、好ましい R¹ 基でアルキル化するか、または保護基で保護して、35 を得る。1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン基上の 1 位が H である場合、ペシレートなどの適切な保護基での保護を、知られている手段により達成して、36 を得る。メチルチオ基をオキシソ酸化させると、37 が得られる。加熱により、SO₂Me 基を適切なアミンに置き換えると、38 を得ることができる。必要な場合には前記された通りに、脱保護および / または塩素化を達成すると、それぞれ 39 または 40 を得ることができる。

30

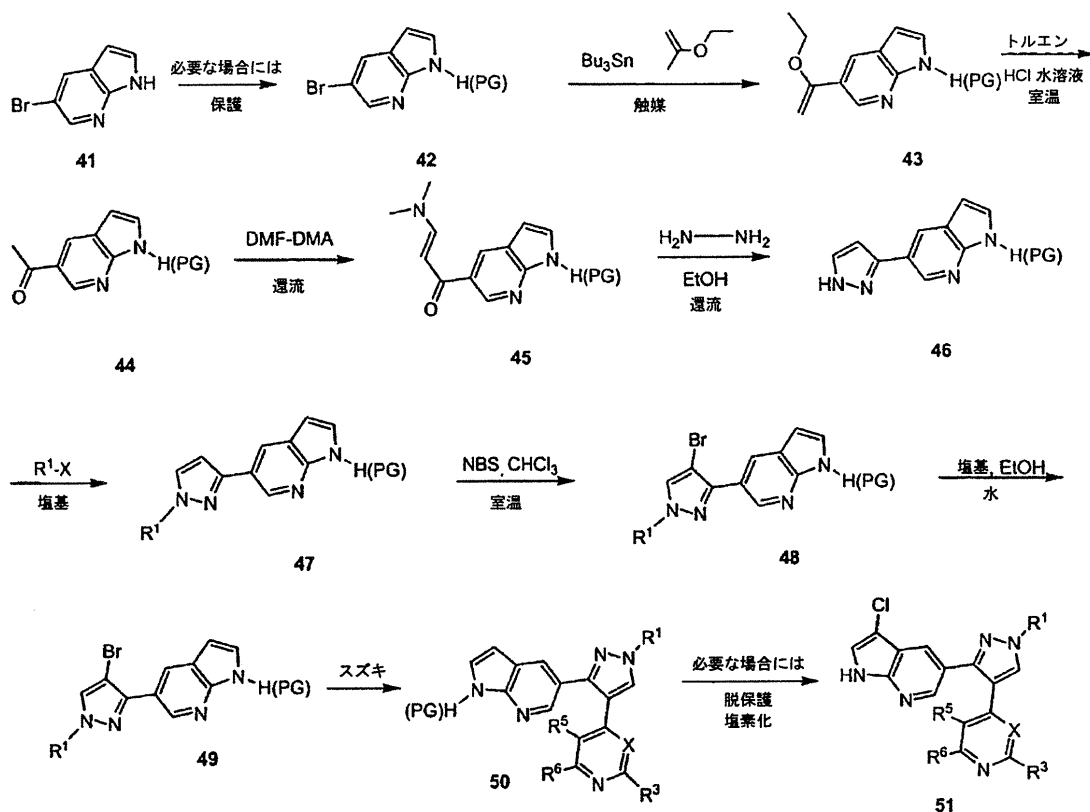
【 0 1 8 7 】

他の一般的な合成プロセスでは、51 により表される化合物は、方法 H に従って調製することができる。

【 0 1 8 8 】

【化 2 4】

方法 H



化合物 41 を、必要な場合にはピロール窒素の所で保護すると、化合物 42 を得ることができる。適切なスズ試薬および適切な触媒の存在下にカップリング反応させると、43 のタイプの化合物を得ることができる。次いで、適切な酸と共に加熱することにより、化合物 43 をケトン 44 に変換し、続いて、DMF-DMA と縮合させると、エノン 45 を形成することができる。ヒドラジンと反応させることにより、化合物 45 を環化させると、ピラゾール 46 を形成することができる。ピラゾール NH を好ましい R^1 基でアルキル化するか、または保護基で保護して、47 を得る。49 を適切なボロン酸またはボロン酸エステルとスズカップリング反応させて、50 により表される化合物の合成を完了する。必要な場合には前記された通りに、脱保護および/または塩素化を達成すると、51 のタイプの化合物を得ることができる。

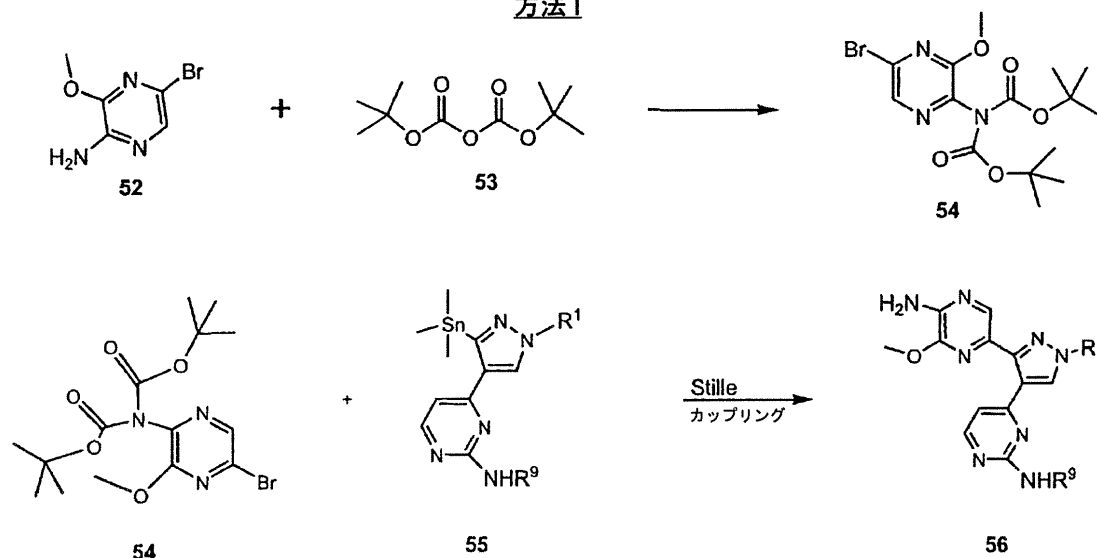
【0189】

他の一般的な合成プロセスでは、56 により表される化合物を方法 I に従って調製することができる。

【0190】

【化 25】

方法 I



52のタイプのハライドを無水物53と反応させると、化合物54を形成することができる。Stilleカップリングを介して、化合物54を適切な中間体55にカップリングさせると、56のタイプの生成物を生じさせることができる。9のタイプの化合物を適切なスズ試薬と反応させることより、中間体55を調製することができる。

【実施例】

【0191】

下記に示す実施例および調製によりさらに、本発明の化合物およびそのような化合物を調製する方法を説明および例示する。実施例B-1からI-1は、数種の具体的な本発明の化合物を調製するための詳細な合成ステップを提示している。表1は、本明細書に記載されている方法を使用して調製された化合物での分析データを示している。表2および表3は、実施例B-1からI-2の化合物での生化学的および細胞データを示している。本発明の範囲は、次の実施例および調製の範囲により何ら制限されないことを理解されたい。次の実施例では、単一のキラル中心を伴う分子は、構造式または化学名称によって別段に特記または指示されていない限り、ラセミ混合物として存在する。2個以上のキラル中心を伴う分子は、構造式または化学名称によって別段に特記または指示されていない限り、ジアステレオ異性体のラセミ混合物として存在する。当業者に知られている方法により、単一の鏡像異性体/ジアステレオ異性体を得ることができる。

【0192】

様々な出発物質および他の試薬を、Aldrich Chemical Companyなどの市場供給者から購入し、別段に示されていない限り、さらに精製することなく使用した。¹H-NMRスペクトルは、300MHzまたは400MHzで操作するBruker機器で記録し、¹³C-NMRスペクトルは、75MHzで操作して記録した。NMRスペクトルは、CDCl₃溶液(ppmで報告)として、参照標準としてクロロホルム(7.25ppmおよび77.00ppm)もしくはDMSO-D₆(2.50ppmおよび39.51ppm)もしくはCD₃OD(3.4ppmおよび4.8ppmおよび49.3ppm)または適切な場合には内部テトラメチルシラン(0.00ppm)を使用して得た。必要な場合には、他のNMR溶媒を使用した。ピーク多重性が報告されている場合、次の略語を使用する：s(一重項)、d(二重項)、t(三重項)、m(多重項)、br(ブロード)、dd(二重項の二重)、dt(三重項の二重)。存在する場合、結合定数はヘルツ(Hz)で報告される。本明細書では、次の略語を使用することがある：Et₂O(ジエチルエーテル)、DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)、THF(テトラヒドロフラン)、DHP(ジヒドロピラン)、DCM(ジクロロメタン)、DMA(ジメチルアセタール)、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7

-エン) ; LiHMDSまたはLHMDS (リチウムヘキサメチルジシラジド)、TBM E (tert - ブチルメチルエーテル)、LDA (リチウムジイソプロピルアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、MeOH (メタノール)、EtOH (エタノール)、EtOAc (酢酸エチル)、THF (テトラヒドロフラン)、Ac (アセチル)、Me (メチル)、Et (エチル) および Ph (フェニル)。

【0193】

ボロン酸およびボロン酸エステル中間体：

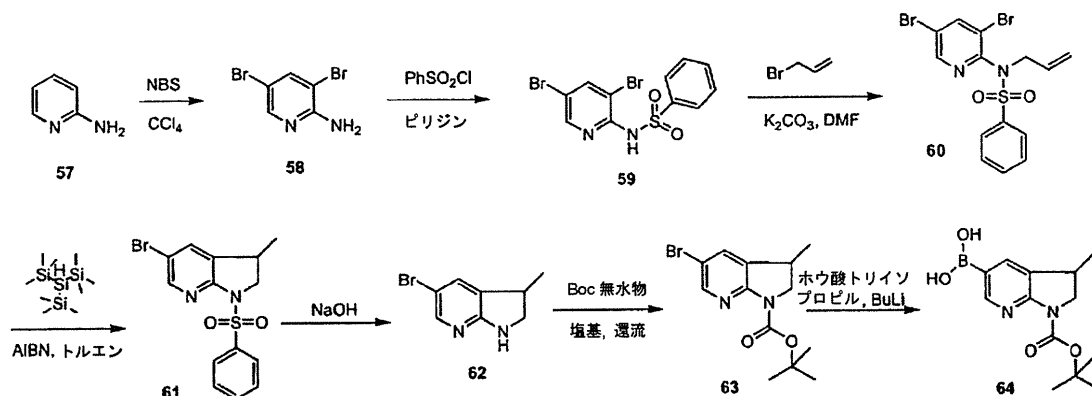
すべてのボロン酸およびエステルは市販されているか、文献で知られているか、または次の方法に従って調製することができる。当業者であれば、以下は、例示的なボロン酸およびボロン酸エステル中間体として記載されているに過ぎず、これらの例示的な中間体を知られている方法に従って修飾して、請求の範囲内の化合物を調製するために使用することができる幅広い様々な可能なボロン酸およびボロン酸エステルを得ることができることを容易に理解するであろう。

【0194】

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸 (6 4) の調製

【0195】

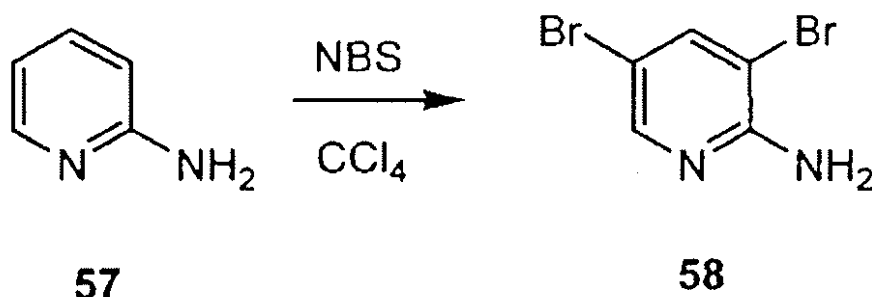
【化26】



ステップ 1

【0196】

【化27】



攪拌されている化合物 5 7 (7 4 g 、 0 . 8 0 m o l) の C C l 4 (2 L) 懸濁液に、NBS (2 9 6 g 、 1 . 6 8 m o l) を 2 0 で少量ずつ加えた。添加の後に、混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。TLC (EtOAc / ヘキサン 1 : 4) により、物質が完全に消費されたことが示された。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮すると、化合物 5 8 (1 7 0 g 、 8 3 . 7 %) が茶色の固体として得られた。

【0197】

ステップ 2 :

【0198】

10

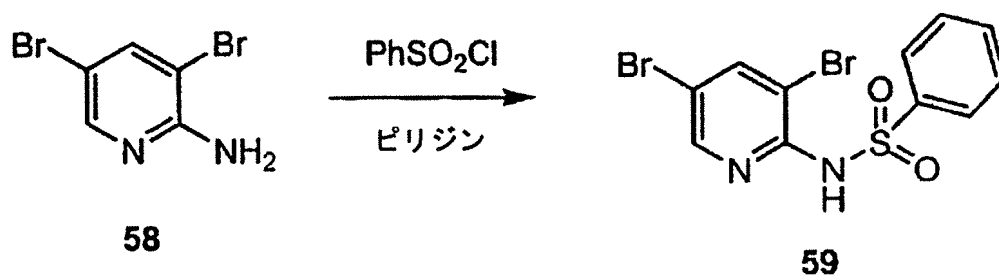
20

30

40

50

【化 2 8】



10

化合物 58 (172 g、0.688 mol) および塩化ベンゼンスルホニル (182.2 g、1.032 mol) のピリジン (1000 mL) 中の混合物を攪拌しながら 85 に 72 時間加熱した。TLC (EtOAc / ヘキサン 1 : 4) により、大部分の物質が消費されたことが示された。ピリジンを真空除去した。残渣を EtOAc に懸濁させ、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル、1 : 40 から 1 : 4) により精製すると、化合物 59 (65 g、24.2%) が黄色の固体として得られた。

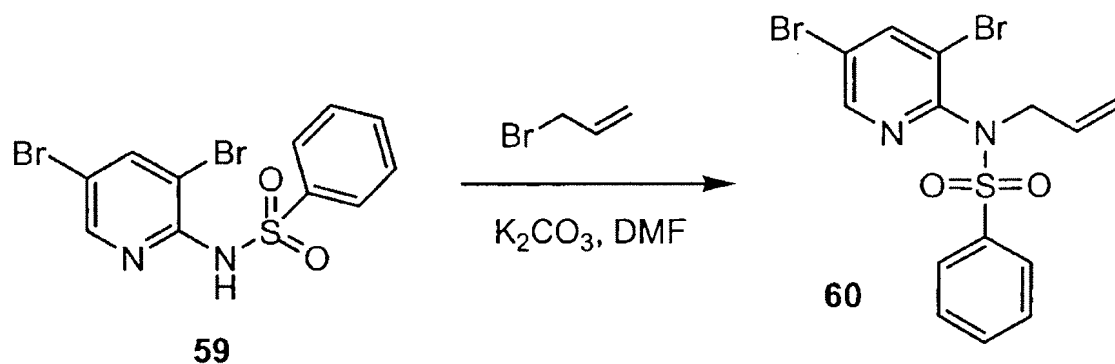
【0199】

ステップ 3 :

【0200】

20

【化 2 9】



30

化合物 3 (45 g、0.115 mol)、3-ブロモプロペン (45.7 g、0.38 mol) および K_2CO_3 (63.5 g、0.46 mol) の無水 DMF (900 mL) 中の混合物を N_2 雰囲気下に攪拌しながら 110 に 16 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (1.5 L) に注ぎ、EtOAc (1 L) で 3 回抽出した。合わせた有機溶媒を水 (1 L) で 3 回、ブライン (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を石油エーテルで洗浄すると、化合物 60 (39 g、78.9%) が黄色の固体として得られた。

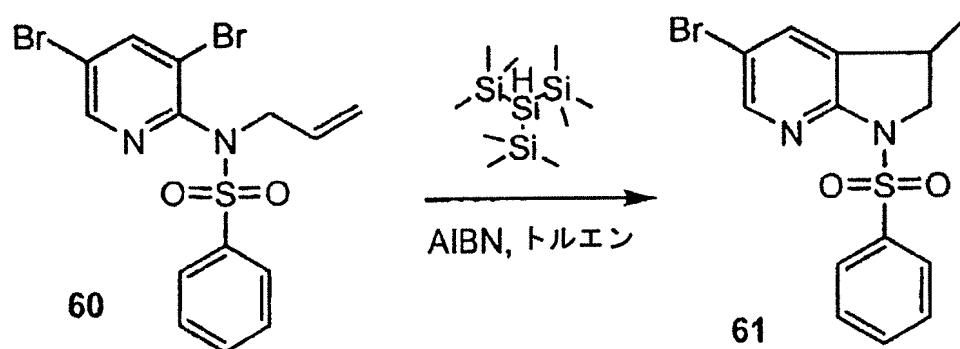
【0201】

ステップ 4 :

40

【0202】

【化 30】



10

化合物 60 (47.4 g、0.11 mol)、トリス(トリメチルシリル)シラン (54.7 g、0.22 mol) およびアゾビスイソブチロニトリル (AIBN、18 g、0.11 mol) の無水トルエン (1000 mL) 中の混合物を N_2 下に 80 ~ 83 に 3 時間加熱した。TLC (EtOAc / ヘキサン 1 : 4) により、物質が完全に消費されたことが示された。混合物を真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / 石油エーテル、1 : 100 から 1 : 30 へ) により精製すると、生成物 (10 g、25.8%) が白色の固体として得られた。

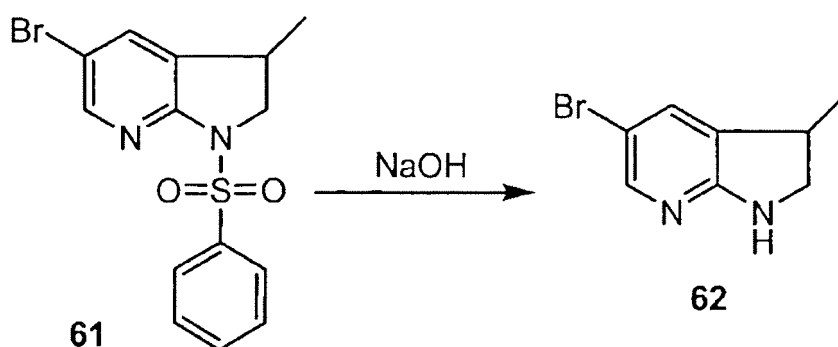
【0203】

20

ステップ 5 :

【0204】

【化 31】



30

攪拌されている化合物 61 (800 mg、2.26 mmol) の沸騰エタノール 10 mL 中の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 2.0 mL (127 mg、2.26 mmol) を滴加した。反応を密閉し、次いで、100 の油浴中で加熱し、LCMS で監視した。反応は均一なままで、5 時間後に、LCMS により、反応の完了が示された。反応を高真空下に乾燥するまで濃縮した。生じた残渣を DCM 100 mL 中で一晩攪拌し、次いで、濾過した。LCMS により、固体は所望の物質を含有しないことが示されたので、濾液を濃縮すると、化合物 62 (458 mg、94.9%) がオフホワイト色の固体として得られた。

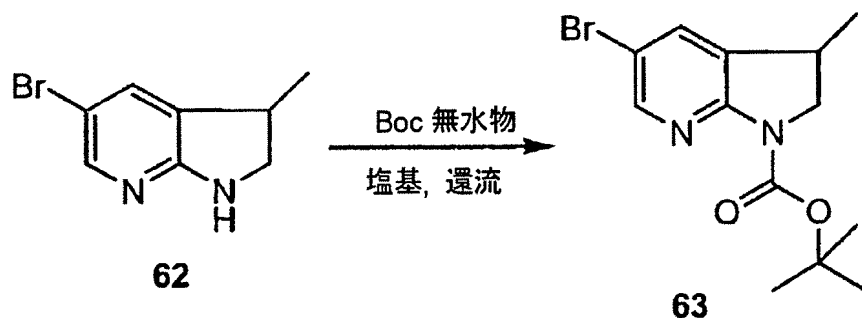
40

【0205】

ステップ 6 :

【0206】

【化 3 2】



10

化合物 62 (458 mg、2.15 mmol)、Boc 無水物 (563 mg、2.58 mmol) および 1, 1 - ジイソプロピルエチルアミン (305 mg、2.37 mmol) の無水 THF 50 mL 中の混合物を窒素下に 2 時間還流させた。TLC により、反応の完了が示された。反応を減圧下に乾燥するまで濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) とブライン (50 mL) に分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、150 g シリカゲルカラムに負荷した。DCM 中 0 ~ 5 % の EtOAc で溶離すると、化合物 63 (460 mg、68.4 %) がオフホワイト色の固体として得られた。

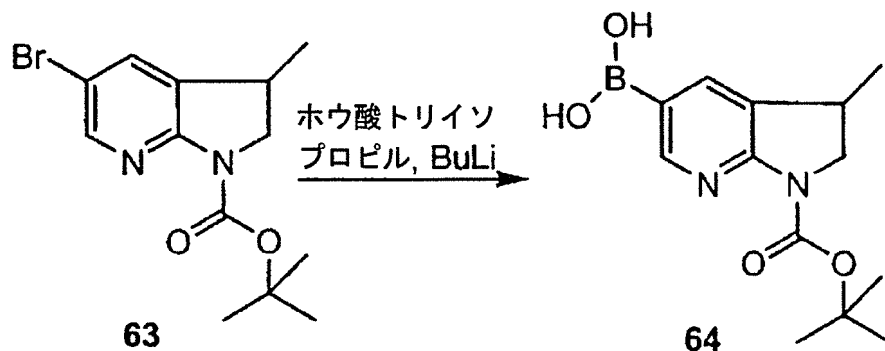
【0207】

20

ステップ 7 :

【0208】

【化 3 3】



30

攪拌されている化合物 63 (460 mg、1.47 mmol) およびホウ酸トリイソプロピル (691 mg、3.67 mmol) の無水 THF 25 mL 溶液に -78 °C で、ブチリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M、1.47 mL、3.67 mmol) を窒素下に滴加した。反応を -78 °C で攪拌し、LCMS で監視した。2 時間後に、LCMS により、反応の完了が示された。反応を水 25 mL でクエンチし、減圧下に約 15 mL の全量まで濃縮した。残渣をエーテル (2 x 10 mL) で洗浄し、水性層を氷 - 水浴に入れた。攪拌しながら、10 N の HCl 水溶液を、pH = 7 になるまで慎重に滴加した。濾過し、氷 - 水 (3 x 5 mL) で洗浄すると、化合物 64 (208 mg、51 %) が白色の固体として得られた。

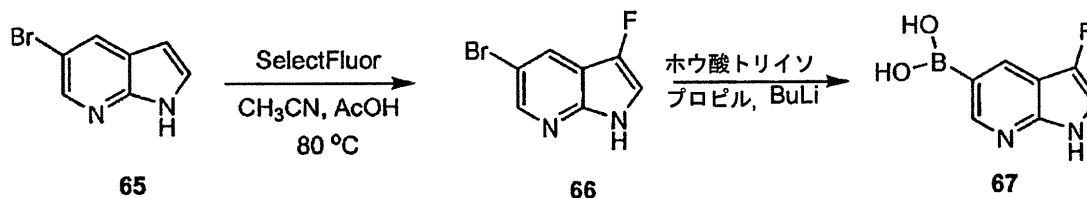
40

【0209】

3 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸 (67) の調製

【0210】

【化 3 4】



化合物 6 5 (4 g 、 2 0 m m o l) の M e C N (5 0 0 m L) および A c O H (1 0 0 m L) 中の溶液に、 S e l e c t - F l u o r (1 0 g 、 3 0 m m o l) を加え、生じた混合物を 8 0 で一晩加熱した。 T L C (石油エーテル / E t O A c 5 : 1) により、化合物 1 の完全な消費が示された。反応混合物を真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c 1 0 : 1) を介して精製すると、6 6 (0 . 6 4 g 、 1 3 %) がオフホワイト色の固体として得られた。 $^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3): 9.434 (brs, 1H), 8.311-8.280 (m, 1H), 8.056-8.023 (m, 1H), 7.191 (s, 1H), 7.086-7.053 (m, 1H).

【 0 2 1 1 】

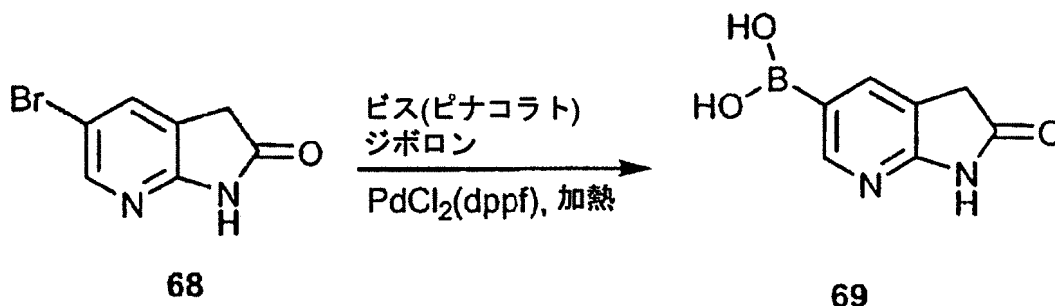
攪拌されている化合物 6 6 (2 5 0 m g 、 1 . 1 6 m m o l) およびホウ酸トリイソプロピル (5 4 7 m g 、 2 . 9 1 m m o l) の無水 T H F 3 m L 溶液に - 7 8 で、ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2 . 5 M 、 1 . 1 6 m L 、 2 . 9 1 m m o l) を窒素下に滴加した。反応を - 7 8 で攪拌し、 L C M S で監視した。2 時間後に、 L C M S により、1 : 1 : 1 の S M : デスプロモ - S M : 所望の生成物が示された。さらなる n - ブチルリチウム 1 . 1 6 m L を加えた。反応を窒素下に - 7 8 でもう 1 時間攪拌し、水 3 m L でクエンチし、減圧下に約 3 m L の全量まで濃縮した。残渣をエーテル (2 x 1 0 m L) で洗浄し、水性層を氷 - 水浴に入れた。攪拌しながら、1 0 N の H C l 水溶液を p H = 7 まで慎重に滴加した。乳白色の懸濁液が生じ、濾過は、有意な量の固体をもたらさなかった。混合物を高真空で濃縮すると、化合物 6 7 (2 0 0 m g 、 9 5 %) がオフホワイト色の固体として得られた。

【 0 2 1 2 】

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸 (6 9) の調製

【 0 2 1 3 】

【化 3 5】



化合物 6 8 (1 . 0 g 、 4 . 7 m m o l) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 7 9 g 、 7 . 0 4 m m o l) 、酢酸カリウム (1 . 3 8 g 、 1 4 . 1 m m o l) および触媒 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (6 8 . 7 m g 、 0 . 0 9 4 m m o l) の D M F 2 0 m L 中の混合物を 1 0 0 のマイクロ波反応器中で 6 0 分間加熱した。 L C M S により、反応が 2 0 % 完了したことが示された。反応を 1 0 0 の油浴中で一晩加熱すると、 L C M S により反応の完了が示された。高真空下に乾燥するまで反応を濃縮した。次いで、残渣を E t O A c (5 0 m L) とブライン (3 0 m L) に分配した。水性層を E t O A c (3 x 2 5 m L)

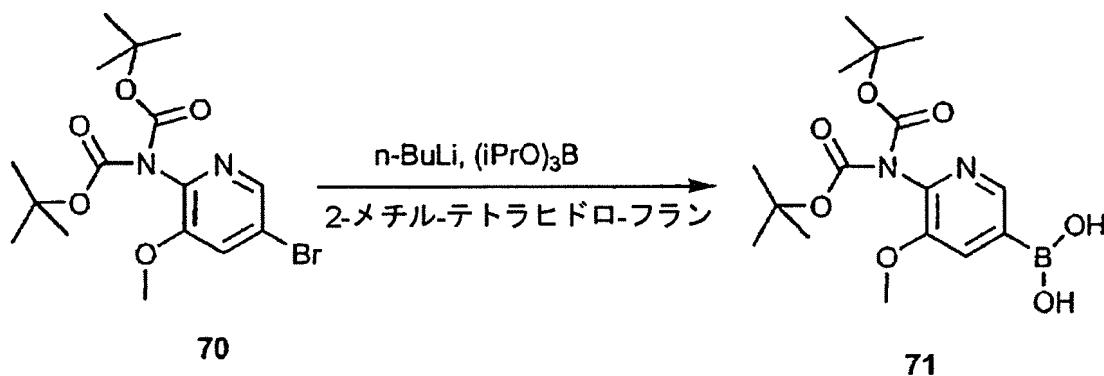
)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで、残渣まで濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、DCM中2～5%のMeOHを用いると、オフホワイト色の粉末が所望の生成物(803mg、66%)として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.35 (s, 12 H) 3.56 (s, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.54 (s, 1 H)。

【0214】

71の調製

【0215】

【化36】



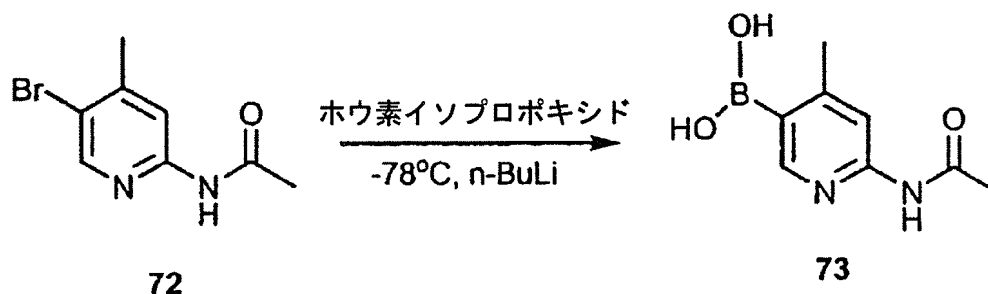
-60℃に冷却された化合物70(40g、99.2mmol)および(iPrO)₃B(59.2mL、258mmol)の2-メチル-テトラヒドロフラン(496mL)(496mL)溶液に、n-BuLi(108mL、267mmol)を加えた。反応混合物を-60℃で2時間攪拌した。TLC(石油エーテル:EtOAc=2:1)により、反応が完了したことが示された。反応混合物を水(500mL)を加えることによりクエンチし、減圧下に濃縮した。水溶液を濃HClでpH=5まで酸性化した。沈澱物を濾過し、フィルターケーキを氷水で洗浄すると、生成物(60g、収率:82.19%)が白色の固体として得られた。

【0216】

6-アセトアミド-4-メチルピリジン-3-イルボロン酸(73)の調製

【0217】

【化37】



-78℃に冷却されている攪拌されている2-アセチルアミノ-5-ブロモ-4-メチルピリジン(1.858g、8.11mmol)およびホウ素イソプロポキシド(7.5mL、32.4mmol)のTHF溶液に、n-ブチリチウム(4.1mL、ヘキサン中10Mの溶液4.1mmol)を加えた。-78℃での1時間後に、反応を水でクエンチし、室温に加温した。THFを減圧下に除去した。沈澱物が生じるまで、2NのHClを加えた。濾過し、最小量の水で洗浄し、真空下に乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.07 (s, 3 H) 2.39 (s, 3 H) 7.84 (s, 1 H) 8.09 (s, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H)。

【0218】

10

20

30

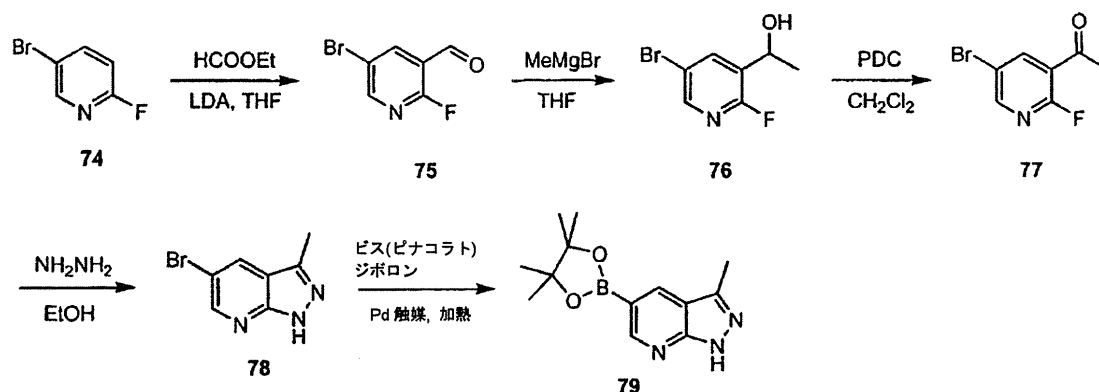
40

50

3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン
- 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (7 9) の調製

【 0 2 1 9 】

【 化 3 8 】

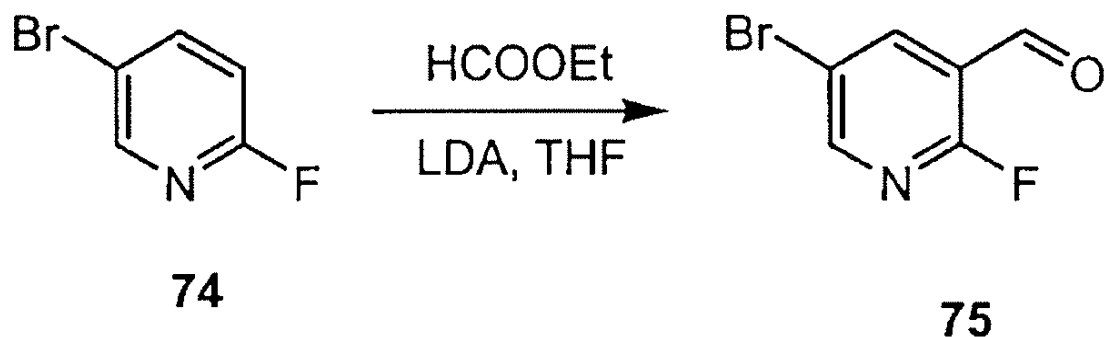


10

ステップ 1

【 0 2 2 0 】

【 化 3 9 】



20

攪拌されているジイソプロピル - アミン (5 0 g 、 0 . 5 m o l) の無水 T H F (1 0 0 0 m L) 溶液に、 n - B u L i (2 0 0 m L 、 0 . 5 m o l) を - 7 8 で N₂ 雰囲気下に滴加した。添加の後に、生じた混合物を 0 に加温し、 1 0 分間維持し、再び - 7 8 に冷却した。化合物 7 4 (8 0 g 、 0 . 4 5 5 m o l) の T H F (1 0 0 0 m L) 中の混合物を L D A 溶液に - 7 8 で N₂ 雰囲気気下に滴加した。添加の後に、反応混合物を - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。次いで、ギ酸エチルエステル (5 0 g 、 0 . 6 8 m o l) を混合物に - 7 8 で少量ずつ加えた。2 分後に、生じた混合物を T H F 中 1 0 % のクエン酸溶液 (4 0 0 m L) で - 7 8 でクエンチした。混合物を室温に加温し、 H₂ O (5 0 0 m L) に注ぎ、 E t O A c (5 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 0 0 m L) で洗浄し、 N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、化合物 7 5 (9 2 g 、 9 9 %) が黄色の固体として得られた。

30

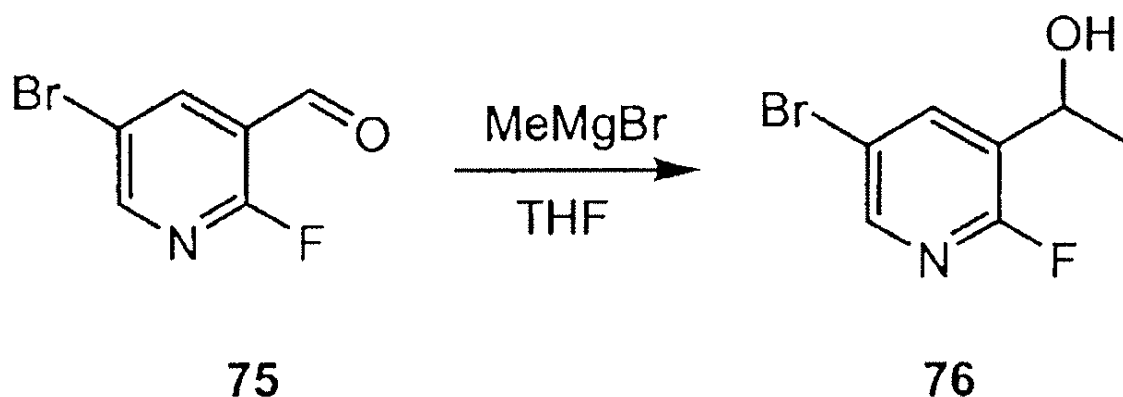
【 0 2 2 1 】

ステップ 2 :

【 0 2 2 2 】

40

【化 4 0】



10

化合物 75 (92 g、0.455 mol) の THF (2 L) 溶液に、MeMgBr (230 mL、0.69 mol) を少量ずつ -78 で N₂ 雰囲気下に加えた。添加の後に、反応混合物を室温に加温し、室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 10 : 1) により、化合物 2 の完全な消費が示された。反応混合物を飽和 NH₄Cl (300 mL) でクエンチし、EtOAc (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の化合物 76 が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 10 : 1) により精製すると、純粋な化合物 76 (85 g、85%) が黄色のオイルとして得られた。

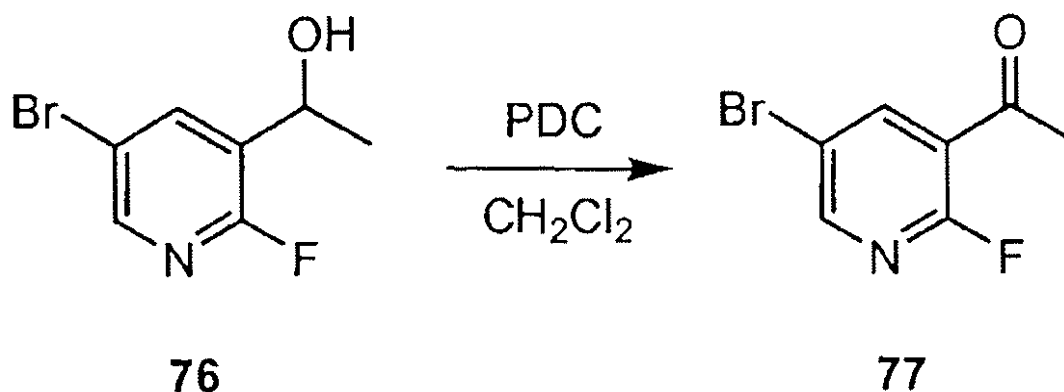
20

【0223】

ステップ 3 :

【0224】

【化 4 1】



30

PDC (365 g、0.97 mol) および CH₂Cl₂ (2000 mL) の混合物に、化合物 76 (85 g、0.39 mol) を 0 で加えた。添加の後に、反応混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 10 : 1) により、反応が完了したことが示された。生じた混合物を濾過し、濾液を真空濃縮すると、粗製の化合物 77 が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 50 : 1) により精製すると、純粋な化合物 77 (56 g、63%) が黄色の固体として得られた。

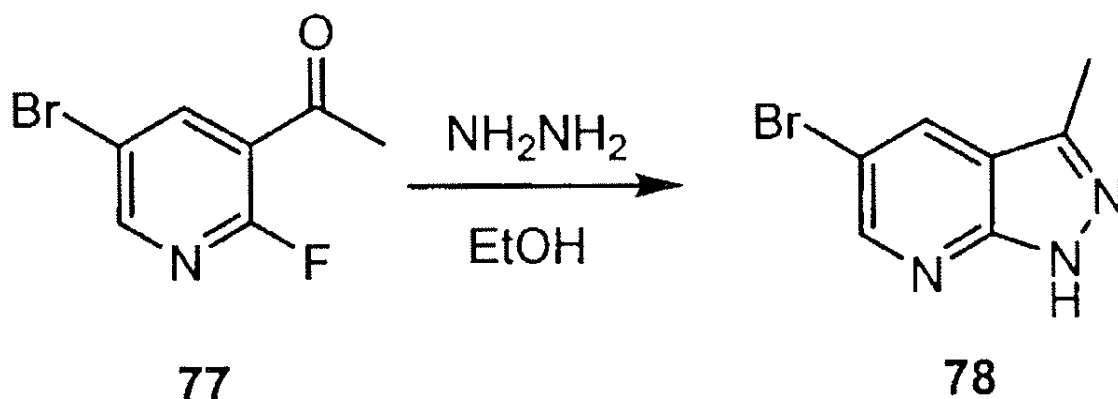
40

【0225】

ステップ 4 :

【0226】

【化 4 2】



10

化合物 77 (40 g、0.184 mol) のエタノール (300 mL) 溶液に、 NH_2NH_2 (27.6 g、0.553 mol) を室温で加えた。添加の後に、反応混合物を一晚還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、化合物 77 の完全な消費が示された。反応混合物を室温に冷却し、真空濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc、10 : 1 から 3 : 1 へ) により精製すると、78 (30 g、76%) が白色の固体として得られた。

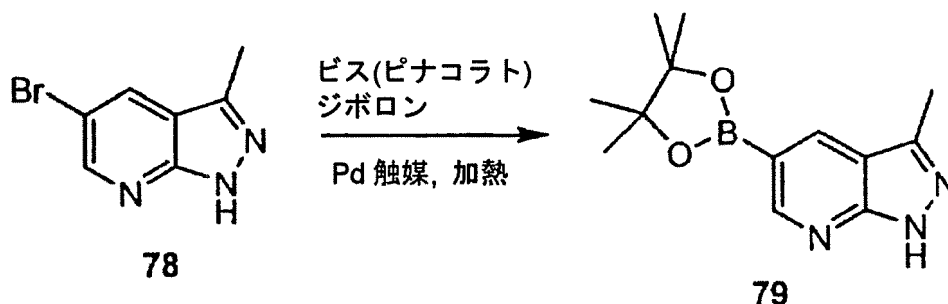
20

【0227】

ステップ 5 :

【0228】

【化 4 3】



30

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン (1.04 g、40.987 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.93 g、7.45 mmol、1.5 当量)、酢酸カリウム (1.66 g、16.9 mmol、3.04 当量) および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン複合体 (1 : 1) (0.109 g、0.149 mmol、0.03 当量) の無水 DMSO 10 mL 懸濁液を、ニードルを介して窒素を気泡導入することにより 20 分間脱ガスした。次いで、反応をマイクロ波反応器中、150 °C で 2 時間加熱した (高吸収)。この時間の後に、反応を室温に冷却し、次いで、 H_2O (200 mL) および EtOAc (200 mL) に注いだ。二層混合物を圧縮セライトで濾過し、濾液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、暗色のオイルに真空濃縮し、これを、ヘキサンを充填された biotage カラム (Si 40 + M) により ; EtOAc / ヘキサン (0 ~ 30% : 900 mL、30 ~ 30% : 900 mL、30 ~ 50% : 900 mL、27 mL フラクション) で溶離して精製すると、生成物が白色の固体 (1.19 g、93.6%) として得られた。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.88 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 2.60 (s, 3 H)

40

50

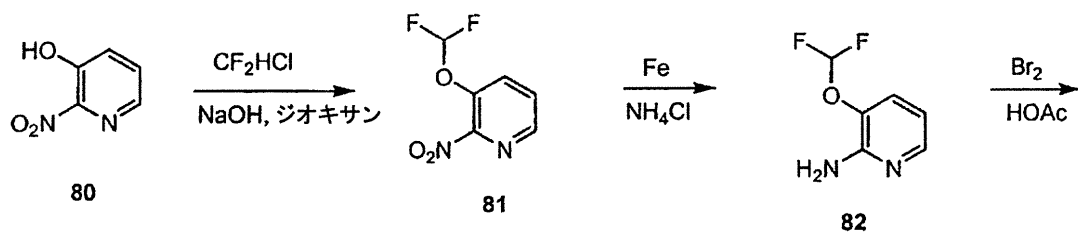
1.30 (s, 6 H) 1.25 (s, 6 H); NHはNMR中には見られず。

【 0 2 2 9 】

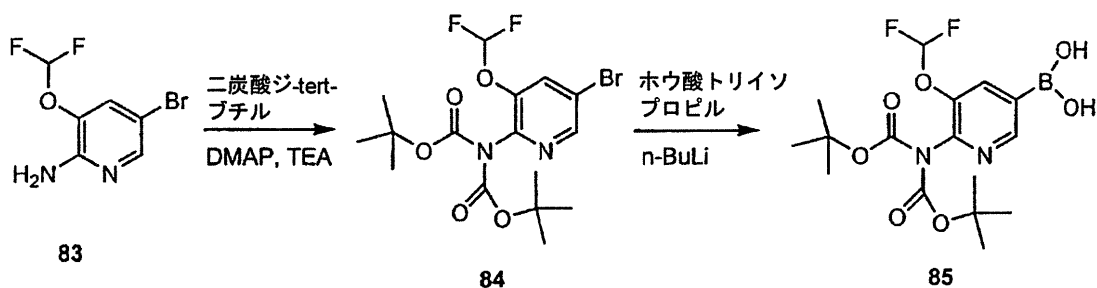
化合物 8 5 の調製

【 0 2 3 0 】

【 化 4 4 】



10

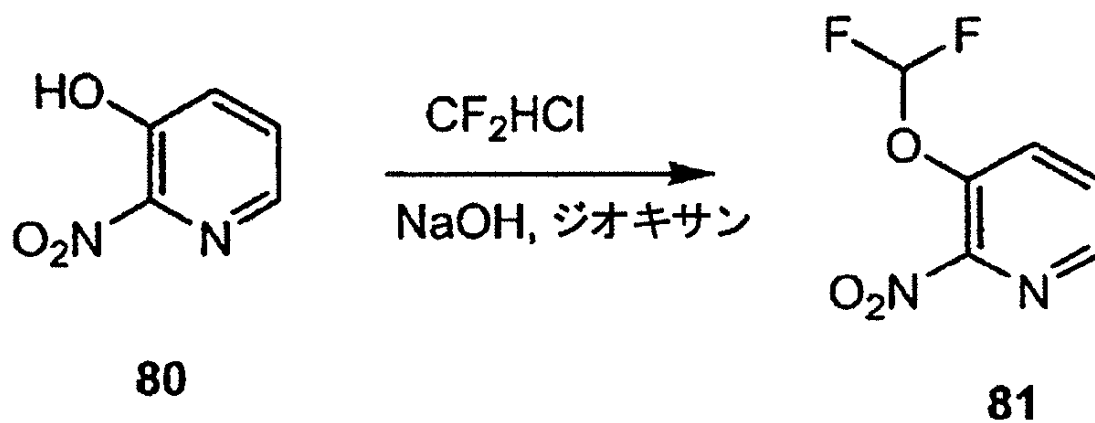


20

ステップ 1 :

【 0 2 3 1 】

【 化 4 5 】



30

化合物 8 0 (2 8 g、0 . 2 m o l) および N a O H (4 0 g、1 m o l) のジオキサン (4 5 0 m L) および H₂O (1 5 0 m L) 中の溶液に 7 0 °C で、C F₂H C l ガスを介して 2 0 分間泡立て、同じ温度で一晩攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c 2 : 1) により、反応が行われたことが示された。反応混合物を E t₂O (3 × 3 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を真空濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c 3 0 : 1 ~ 3 : 1) を介して精製すると、化合物 8 1 (2 0 g、5 2 . 6 %) が黄色の液体として得られた。

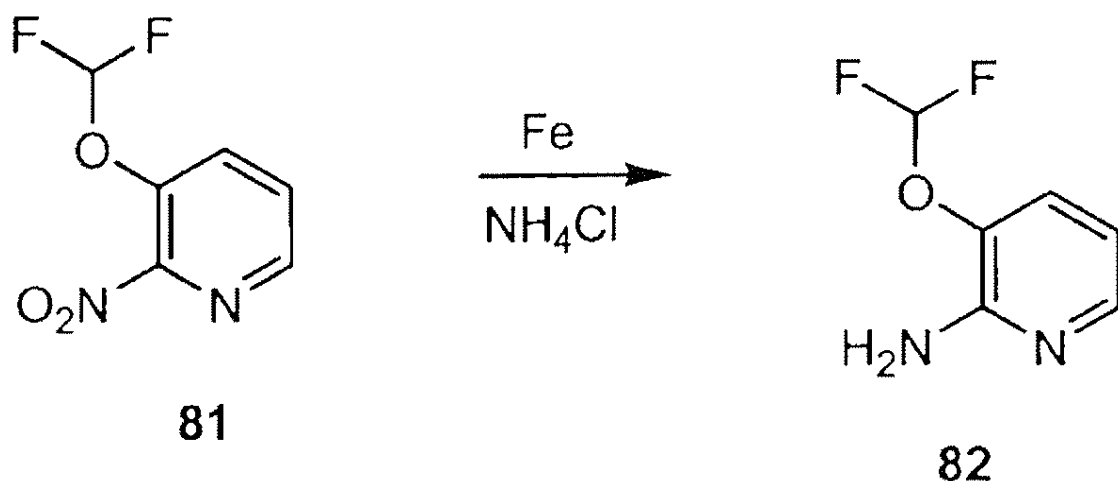
40

【 0 2 3 2 】

ステップ 2 :

【 0 2 3 3 】

【化 4 6】



10

化合物 81 (10 g、0.0526 mol) の EtOH / H₂O (2 : 1、450 mL) 溶液に、鉄粉末 (15 g、0.268 mol) を加え、続いて、NH₄Cl (7.5 g、0.14 mol) を 1 回で加えた。添加の後に、混合物を一晚還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 2 : 1) により、反応が完了したことが示された。EtOH を減圧下に除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (500 mL) と EtOAc (400 mL) に分配した。水性層を EtOAc (2 × 300 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、化合物 82 (8.0 g、95%) が黄色の固体として得られた。

20

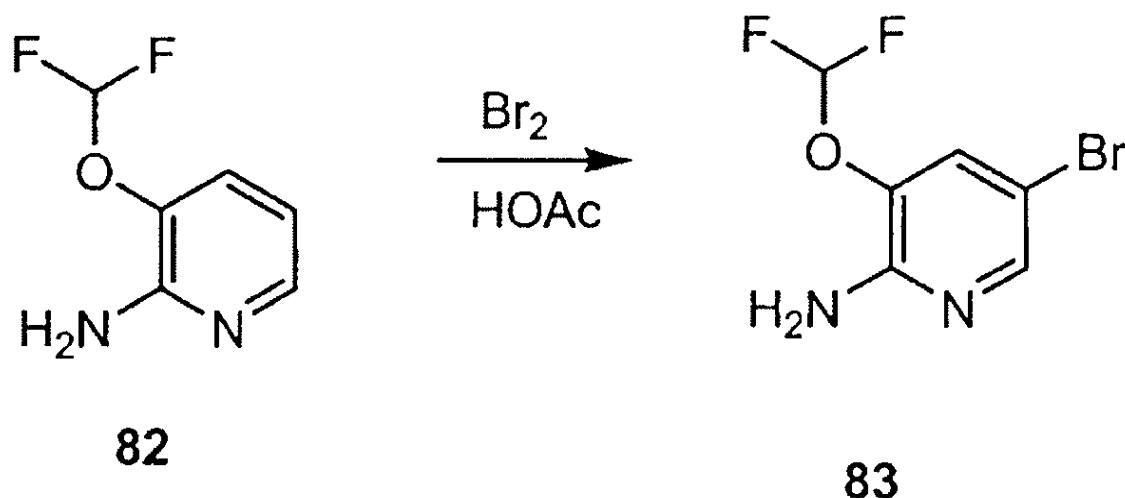
【0234】

ステップ 3 :

【0235】

【化 4 7】

30



40

化合物 82 (8.0 g、0.05 mol) の AcOH (100 mL) 溶液に、臭素 (8.0 g、0.05 mol) を室温で滴加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 2 : 1) により、反応が完了したことが示された。AcOH を減圧下に除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) と EtOAc (200 mL) に分配した。水性層を EtOAc (200 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc

50

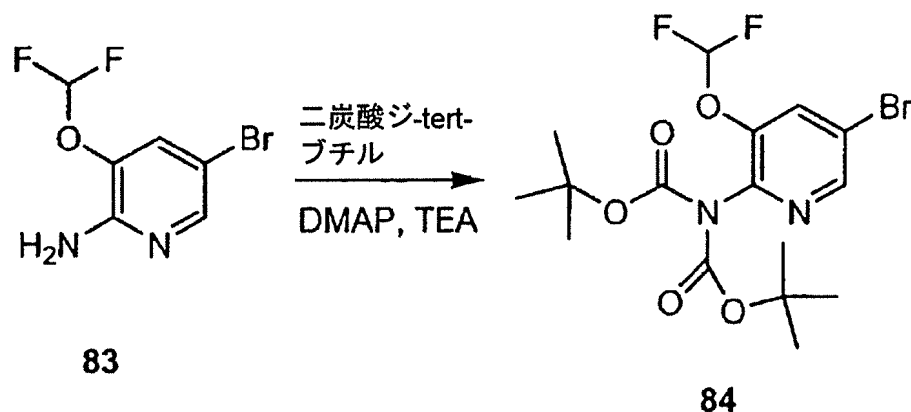
8 : 1 ~ 4 : 1) を介して精製すると、生成物 83 (10.9 g、91.2%) が黄色の固体として得られた。

【0236】

ステップ4:

【0237】

【化48】



10

化合物 83 (5.61 g、23.5 mmol) のアセトニトリル (250 mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (15.65 g、71.71 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (571 mg、4.67 mmol) およびトリエチルアミン (16.5 mL、118 mmol) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで、乾燥するまで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10~25%の酢酸エチルの勾配で溶離) により精製すると、化合物 84 (9.53 g、92.4%) が白色の固体として得られた。

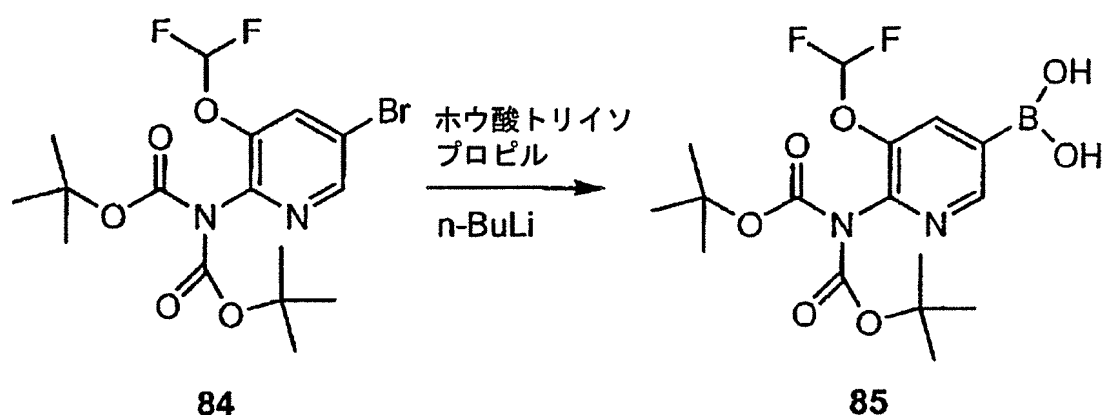
20

【0238】

ステップ5:

【0239】

【化49】



30

40

臭化物 84 (3.30 g、7.51 mmol) およびホウ酸トリイソプロピル (4.4 mL、19 mmol) の2-メチル-テトラヒドロフラン (38 mL) 溶液をドライアイス/イソプロパノール浴中で -65 (浴温度) に冷却した。ヘキサン中2.5 Mのn-ブチリチウム溶液 (7.5 mL、19 mmol) を3分にわたって滴加した。 -65 で3時間攪拌した後に、脱イオン水 (10 mL) を加え、冷却浴を外し、溶液を室温に加温した。揮発性物質を真空除去し、水性残渣をジエチルエーテル (2 x 20 mL) で抽出した。これらの抽出物を廃棄した。水性層を0 に冷却し、6 NのHClでpH3まで酸性化し、ジエチルエーテル (20 mL) で、続いて酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製のボロ

50

ン酸 85 が黄色の泡 (2.27 g、純度約 60%、未補正の収率 75%) として得られた。この粗製のボロン酸を、さらに精製することなくスズキ反応で使用した。

【0240】

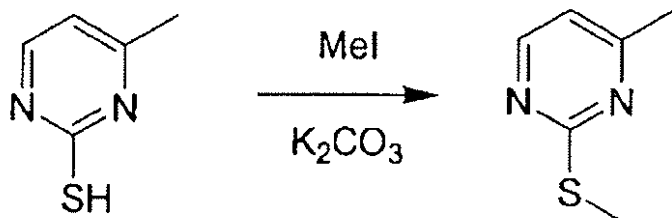
(実施例 A - 1)

方法 A に従った反応性中間体 A および B の調製

4 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (2) の調製

【0241】

【化 50】



1

2

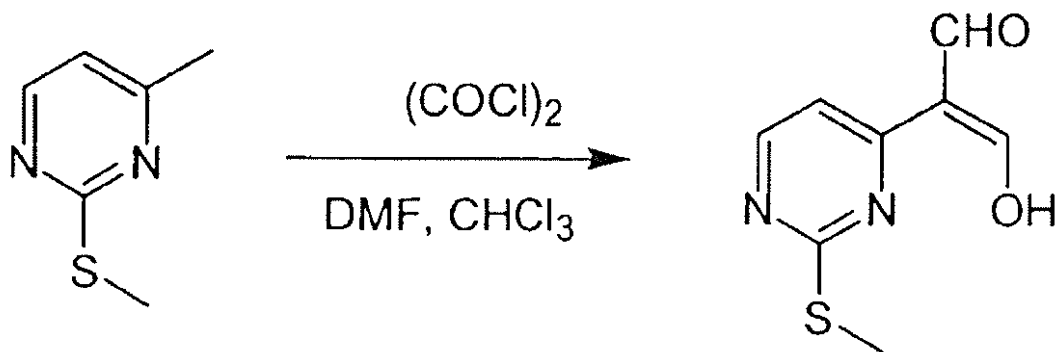
化合物 4 - メチルピリミジン - 2 - チオール (500 g、3.05 mol)、ヨードメタン (611 g、4.27 mol) および K₂CO₃ (915 g、6.71 mol) の THF (4 L) 中の混合物を室温で 18 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、固体をエーテル (500 mL × 2) で洗浄した。濾液を濃縮し、真空乾燥させると、化合物 2 (380 g、89.2%) が黄色のオイルとして得られた。

【0242】

(E) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) アクリルアルデヒド (3) の調製

【0243】

【化 51】



2

3

DMF (114.9 g、1.57 mol) の CHCl₃ (800 mL) 溶液に、塩化オキサリル (190.3 g、1.50 mol) を 0℃ で滴加した。添加の後に、生じた混合物を 30℃ で加温し、1 時間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、4 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (2) (100 g、0.714 mol) を混合物に加えた。生じた混合物を 40℃ に加温し、16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。ケーキを CHCl₃ (150 mL × 3) で洗浄し、真空中で乾燥させると、(E) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) アクリルアルデヒド (3) (342.0 g、100%) が黄色の固体として得られた。

【0244】

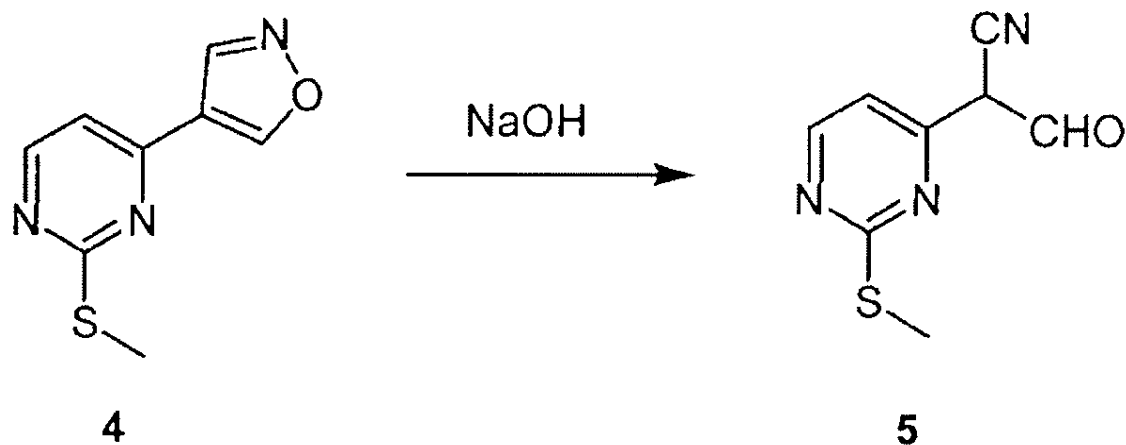
10

【 0 2 4 6 】

20

【 0 2 4 7 】

【化 5 3】



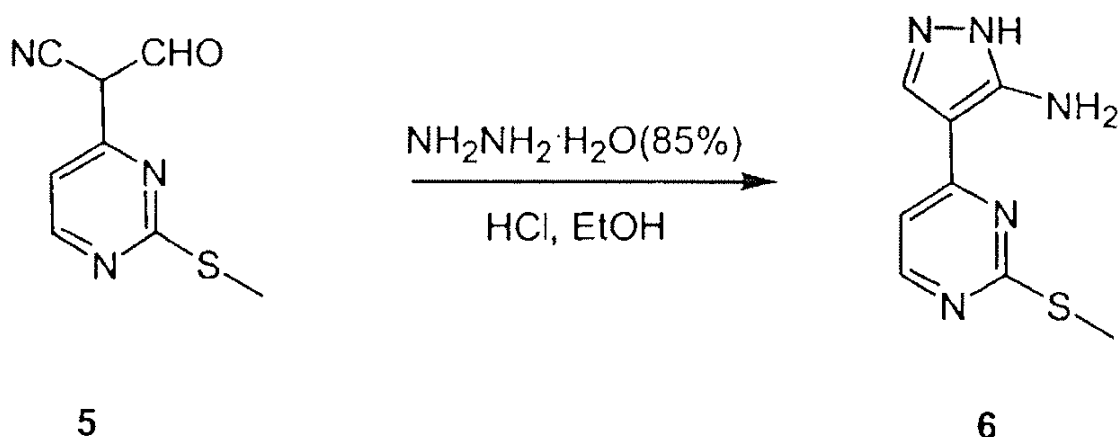
30

【 0 2 4 8 】

40

【 0 2 4 9 】

【化54】



10

2 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル (5) (100 g、0.52 mol)、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (85 %、31.2 g、0.62 mol) および濃 HCl (60 mL) のエタノール (1 L) 懸濁液を還流で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後に、混合物を真空濃縮し、残渣をエーテル (200 mL \times 3) で洗浄し、 H_2O (200 mL) に懸濁させた。飽和 Na_2CO_3 水溶液を用いて、混合物を pH 9 まで塩基性にし、沈澱物を集めた。固体を H_2O (100 mL \times 3) およびエーテル (200 mL \times 3) で洗浄し、次いで、真空乾燥させると、4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン (6) (56.8 g、51.8 %) が黄色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) : 8.295 (d, 1H), 7.826 (s, 1H), 7.101 (d, 2H), 5.800 (d, 1H), 2.586 (s, 3H).

20

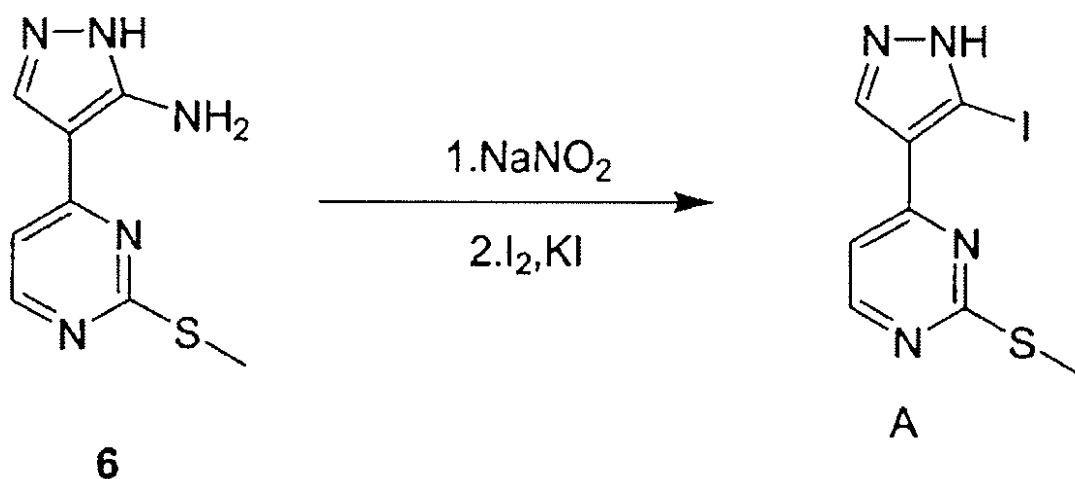
【0250】

4 - (5 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (A) の調製

【0251】

【化55】

30



40

NaNO_2 (20.0 g、0.29 mol) の水 (150 mL) 溶液を 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン 6 (50.0 g、0.24 mol) の氷酢酸 (400 mL) および水 (100 mL) からなる混合物中の溶液に - 3 で注いだ。温度を - 1 まで高めた。濃 H_2SO_4 (10 mL) を得られた溶液に加え、ヨウ化カリウム (120.0 g、1.2 mol) および I_2 (123.0 g、10.48 mol) の水 (200 mL) 溶液を滴加した。得られた溶液を 50 に 2 時間

50

加熱し、混合物をアンモニア水溶液で中和した。過剰のヨウ素を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で処理した。沈澱物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー（ $\text{THF} : \text{EtOAc} = 4 : 1$ ）により精製すると、4 - (5 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (A) (42.2 g、54.6%) が黄色の固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 2.55 (s, 3H).

【0252】

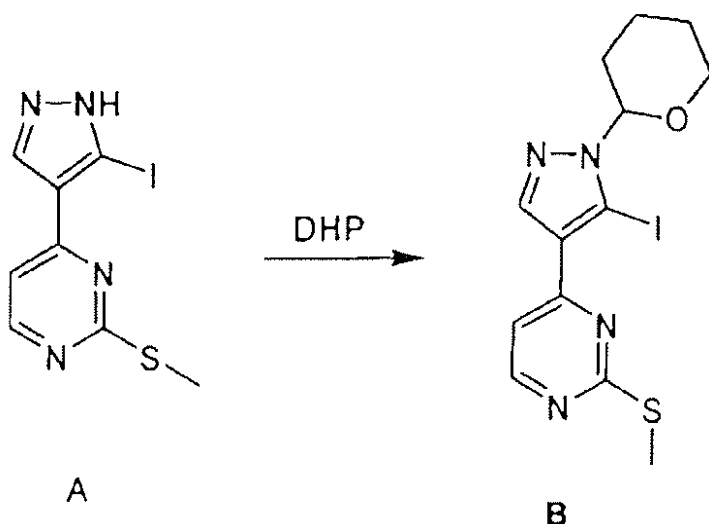
(実施例 A - 2)

4 - (5 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (B) を調製するための手順

10

【0253】

【化56】



20

化合物 A (75.0 g、0.235 mmol)、DHP (39.6 g、0.471 mmol) および $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7.5 g) の混合物を 60 で 6 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（ $\text{EtOAc} : \text{石油エーテル} = 1 : 15$ ）により精製すると、4 - (5 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (B) (57.6 g、60.8%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.495 (d, 1H), 8.400 (s, 1H), 7.638 (d, 1H), 5.398 (m, 1H), 4.070 (m, 1H), 3.732 (m, 1H), 2.796 (s, 3H), 2.110 (m, 3H), 1.900 (m, 3H).

30

【0254】

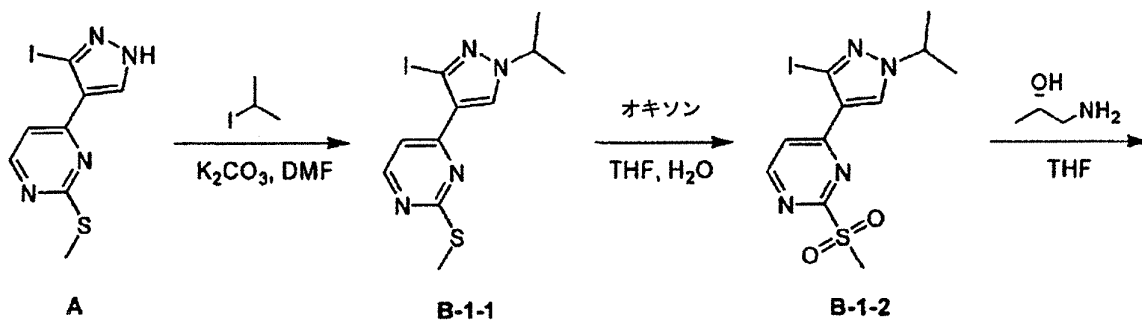
(実施例 B - 1)

(2S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール (B - 1) の調製

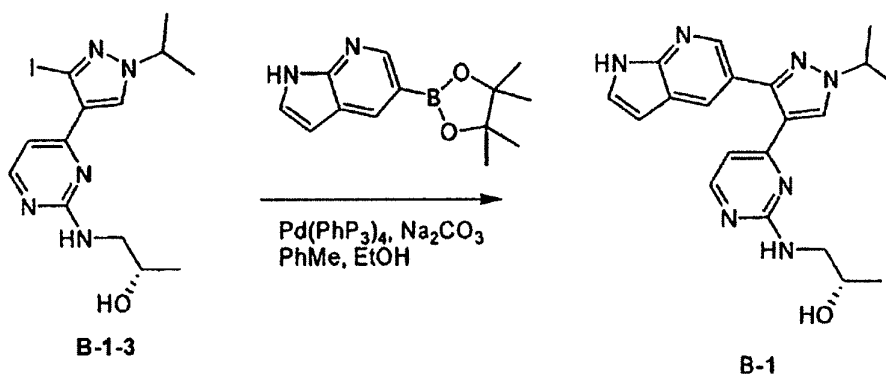
40

【0255】

【化 5 7】



10



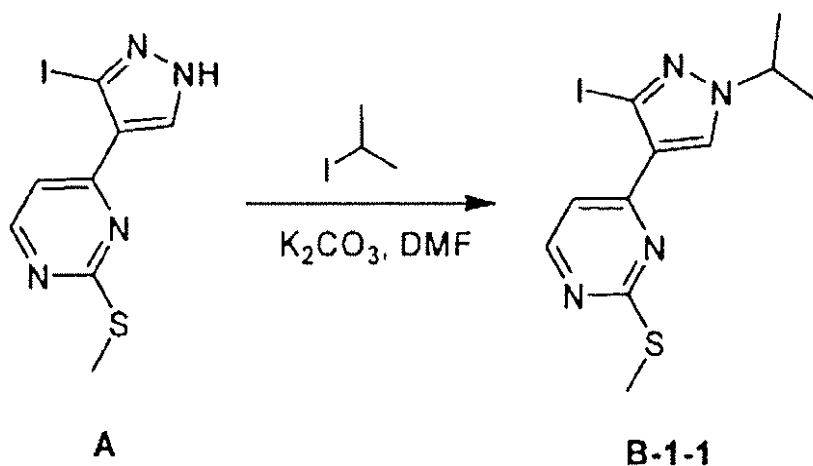
20

【 0 2 5 6 】

4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - メチルチオ) ピリミジン (B - 1 - 1) の調製

【 0 2 5 7 】

【化 5 8】



30

40

4 - (5 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (A) (31.8 g, 0.1 mol)、2 - ヨード - プロパン (85 g, 50 mL, 0.5 mol) および K_2CO_3 (16.5 g, 0.12 mol) の DMF (500 mL) 中の混合物を 40 ~ 50 で一晩加熱した。TLC (ヘキサン : EtOAc = 15 : 1) により、反応が完了したことが示されたら、DMFを減圧下に蒸発させた。残渣を EtOAc (400 mL) と混合した。混合物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、分取 HPLC を介して精製すると

50

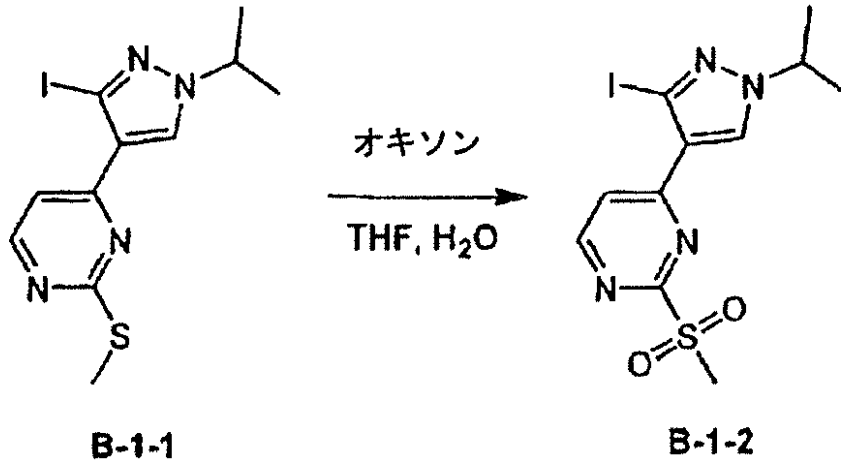
、純粋な 4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン B - 1 - 1 (17 g、47.2%) が黄色のオイルとして得られた。

【 0258 】

4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン (B - 1 - 2) の調製

【 0259 】

【 化 59 】



10

20

4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン B - 1 - 1 (15.5 g、43 mmol) の THF (350 mL) および水 (350 mL) 中の溶液に、オキシソル (39.6 g、64.6 mmol) を 0 ~ 5 で加えた。添加の後に、混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (ヘキサン : EtOAc = 5 : 1) により、反応が完了したことが示されたら、EtOAc (500 mL) を加えた。有機層を分離し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン B - 1 - 2 (16 g、94.9%) が得られた。

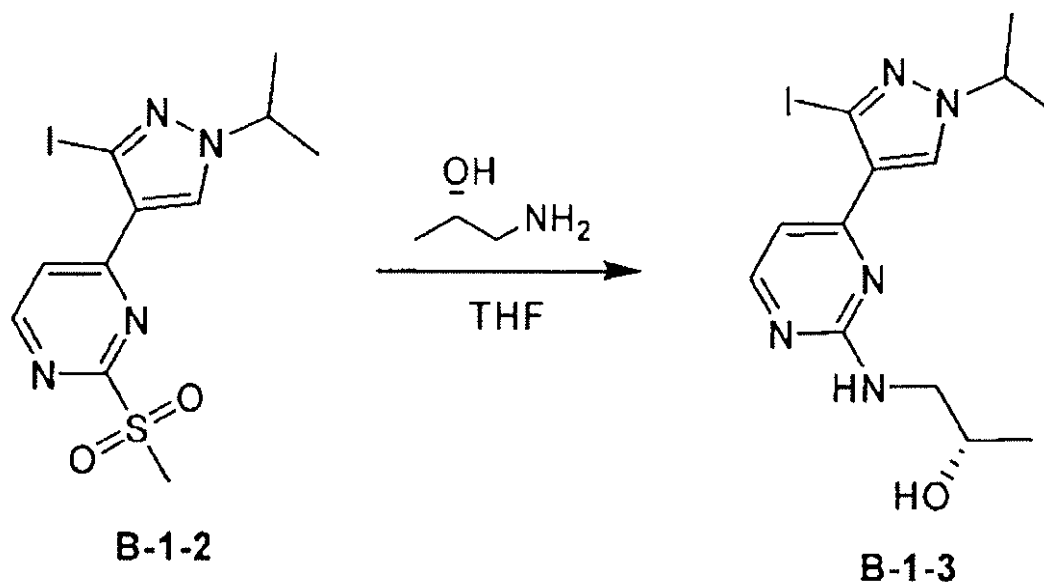
【 0260 】

(2S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) の調製

【 0261 】

30

【化60】



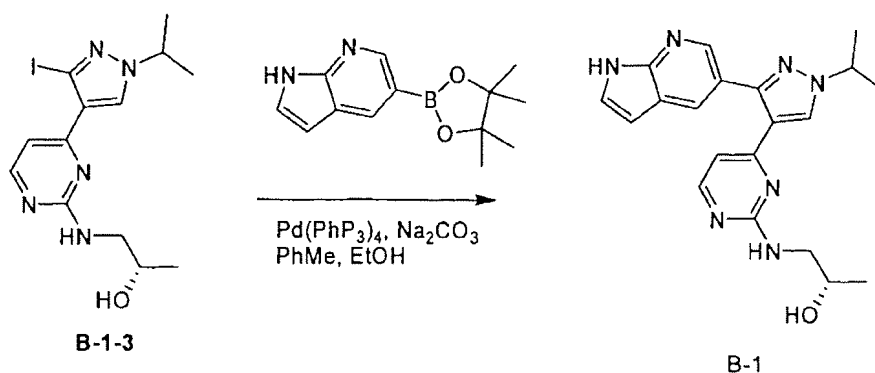
4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン B - 1 - 2 (16 g、40 mmol) および (s) - 1 - アミノ - プロパン - 2 - オール (9 g、122 mmol) の THF (160 mL) 中の混合物を一晩還流加熱した。TLC (ヘキサン : EtOAc = 2 : 1) により、反応が完了したことが示されたら、EtOAc (80 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (80 mL) を混合物に加え、層を分離した。有機層を分離し、飽和 NaCl 水溶液 (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) (15 g、96.9%) が茶色のオイルとして得られた。

【0262】

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1) の調製

【0263】

【化61】



(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール B - 1 - 3 (0.312 g、0.8 mmol) のトルエン (15 mL) および EtOH (5 mL) 中の溶液に、1 H - ピロロ[2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸 (0.40 g、1.6 mmol) および 2 N の Na_2CO_3 水溶液 (1.24 mL) を加え、生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.23 g、0.2 mmol) を加え、混合物を再び脱ガスした。生じた混合物を還流加熱し、一晩攪拌した。有機層を分離し、濃縮し、残

渣を分取 HPLC を介して精製すると、(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-1)(0.260g、66.19%)が黄色の固体として得られた。

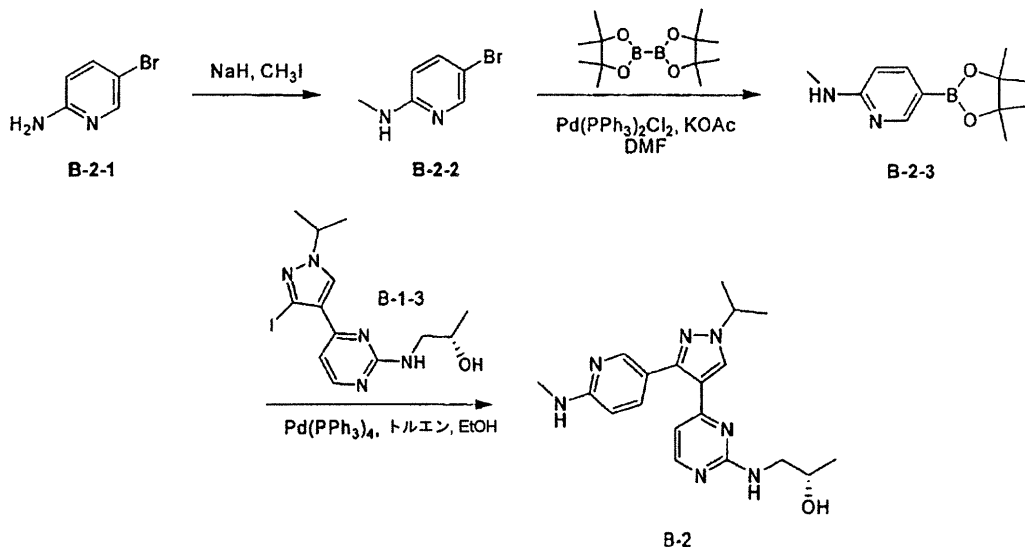
【0264】

(実施例 B-2)

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-2)の調製

【0265】

【化62】

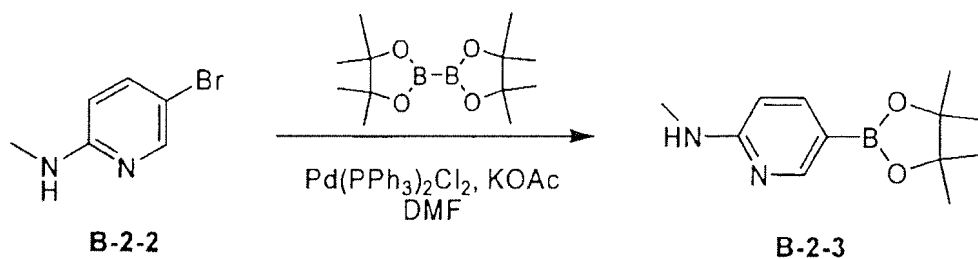


【0266】

N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン B-2-3 の調製

【0267】

【化63】



5-ブロモ-N-メチルピリジン-2-アミン B-2-2 (1g、5.37 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、KOAc (1.58g、16.1 mmol) およびビス(ピナコラト)ジボロン (2g、8.06 mmol) を加えた。生じた混合物を N₂ 下に 2 分間脱ガスした。次いで、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.5g、0.53 mmol) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 80~90 に加熱し、一晚攪拌した。DMF を減圧下に除去した。残渣を EtOAc (40 mL) で溶かし、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン B-2-3 (2.3g) が得られ、これを、次のステップでそのまま使用した。

【0268】

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3

10

20

30

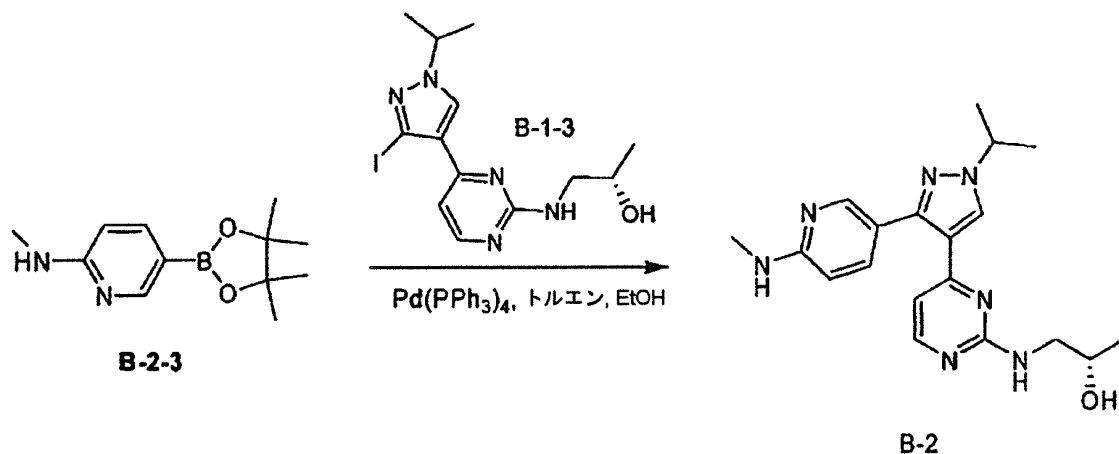
40

50

-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-2)の調製

【0269】

【化64】



10

(2S)-1-(4-(3-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(9)(0.65g、1.68mmol)のトルエン(20mL)およびEtOH(7mL)中の溶液に、N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン12(1.44g、理論で3.36mmol)および2NのNa₂CO₃水溶液(2.5mL)を加えた。生じた混合物をN₂下に2分間脱ガスした。次いで、Pd(PPh₃)₄(0.2g、0.168mmol)を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を80~90℃に加熱し、一晚攪拌した。混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製すると、(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-2)(0.020g、3.2%)が淡黄色の固体として得られた。

20

【0270】

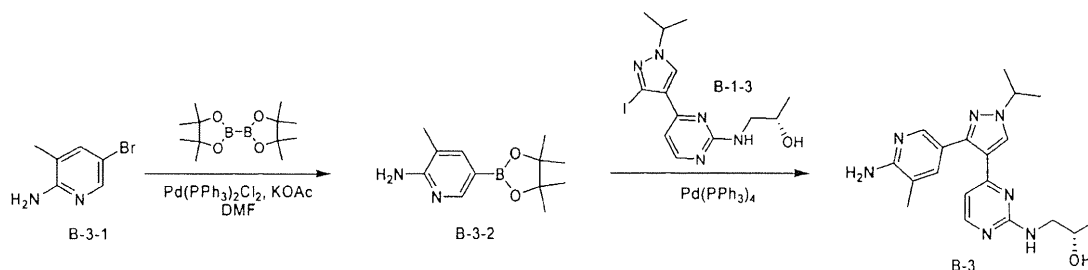
30

(実施例B-3)

(2S)-1-(4-(3-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-3)の調製

【0271】

【化65】



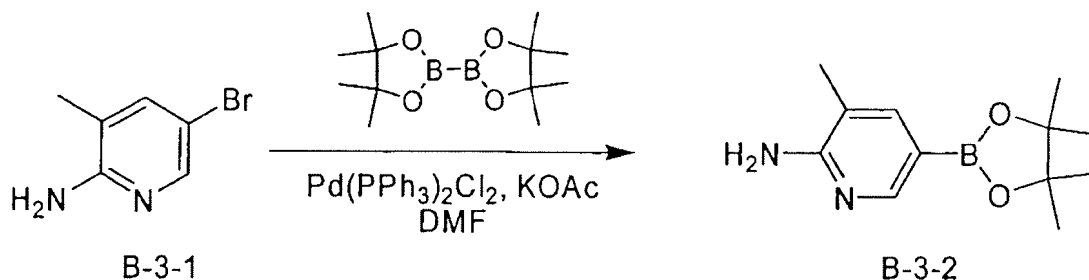
40

【0272】

3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(B-3-2)の調製

【0273】

【化 6 6】



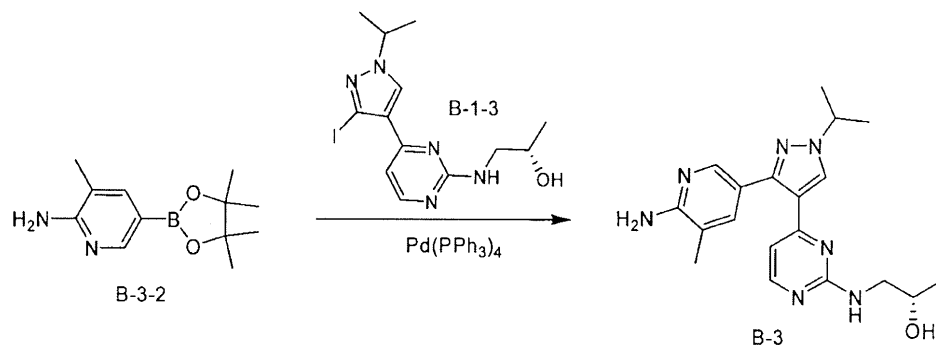
5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - アミン B - 3 - 1 (2 g、11 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に、KOAc (3.2 g、33 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (4.1 g、16 mmol) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g、1.1 mmol) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 80 ~ 90 ° に加熱し、一晚撹拌した。混合物を水 (100 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出し、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の 3 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 3 - 2) (3.5 g) が得られ、これを、次のステップでそのまま使用した。

【 0 2 7 4 】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 3) の調製

【 0 2 7 5 】

【化 6 7】



(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) (0.52 g、1.34 mmol) のトルエン (21 mL) および EtOH (7 mL) 中の溶液に、3 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 3 - 2) (1 g、理論で 2.68 mmol) および 2 N の Na_2CO_3 水溶液 (2 mL) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 g、0.134 mmol) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 80 ~ 90 ° に加熱し、一晚撹拌した。混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 3) (0.057 g、11.6 %) が淡黄色の固体として得られた。

【 0 2 7 6 】

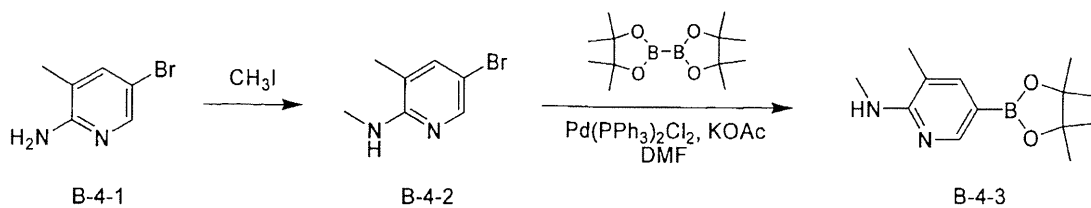
(実施例 B - 4)

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 6 - (メチルアミノ)

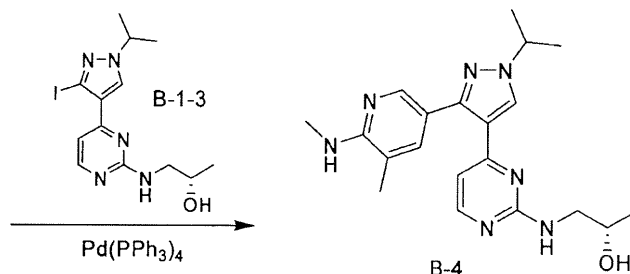
ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プ
ロパン - 2 - オール (B - 4) の調製

【 0 2 7 7 】

【 化 6 8 】



10



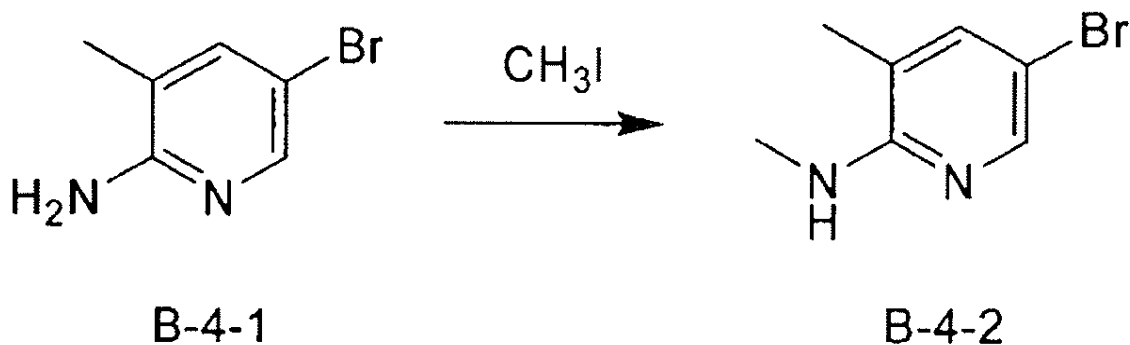
【 0 2 7 8 】

20

5 - ブロモ - N , 3 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 2) の調製

【 0 2 7 9 】

【 化 6 9 】



30

5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 1) (3 . 7 g 、 0 . 0 2 m o l) の T H F (5 0 m L) 溶液に、NaH (0 . 8 g 、 0 . 0 2 m o l) を 0 で少量ずつ加えた。添加の後に、混合物を室温で約 0 . 5 時間攪拌し、再び 0 に冷却した。ヨードメタン (2 . 8 g 、 0 . 0 2 m o l) を徐々に加えた。生じた混合物を室温に上昇させ、1 時間攪拌した。T L C (E t O A c : 石油エーテル = 1 : 4) により、反応が完了したことが示された。飽和 NaCl 水溶液 (1 0 m L) および E t O A c (1 0 m L) を加えた。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムを介して、E t O A c / 石油エーテル (1 : 8) で溶離して精製すると、5 - ブロモ - N , 3 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 2) (2 . 3 g 、 5 7 . 8 %) が白色の固体として得られた。

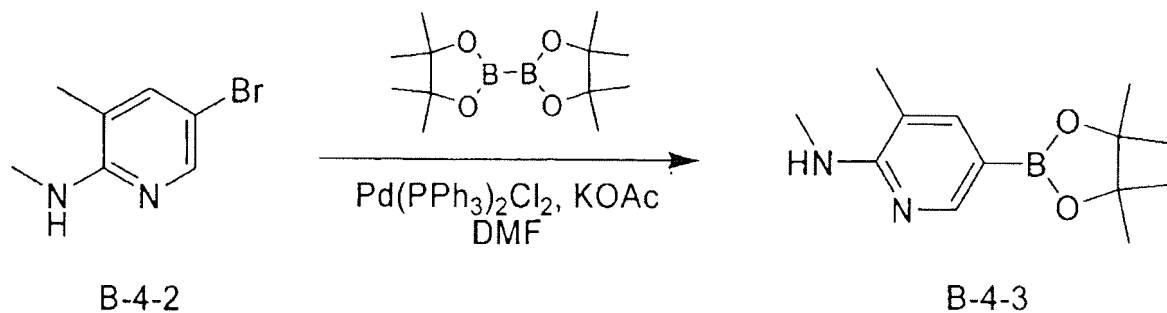
40

【 0 2 8 0 】

N , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 3) の調製

【 0 2 8 1 】

【化 7 0】



10

得られた 5 - ブロモ - N , 3 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 2) (2 . 3 g 、 1 1 . 4 m m o l) の D M F (7 0 m L) 溶液に、K O A c (3 . 3 5 g 、 3 4 . 2 m m o l) およびビス (ピナコラト) ジボロン (4 . 3 4 g 、 1 7 . 1 m m o l) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 g 、 1 . 1 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を飽和 $NaCl$ 水溶液 (8 0 m L) に注いだ。混合物を $EtOAc$ (5 0 m L \times 3) で抽出した。有機層を飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の N , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 3) (3 . 5 g) が得られ、これを精製せずに、次のステップでそのまま使用した。

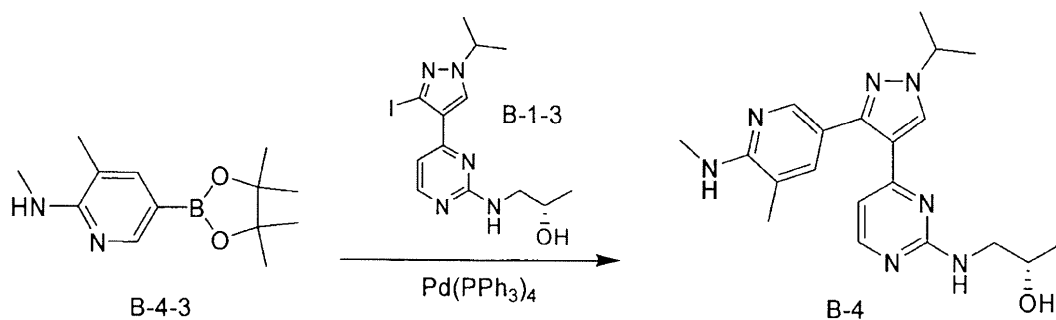
20

【 0 2 8 2 】

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 4) の調製

【 0 2 8 3 】

【化 7 1】



30

(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) (1 g 、 2 . 5 8 m m o l) のトルエン (3 0 m L) および $EtOH$ (1 0 m L) 中の溶液に、N , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 4 - 3) (2 g 、 理論で 6 . 3 m m o l) および 2 N の Na_2CO_3 水溶液 (4 m L) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 3 g 、 0 . 2 6 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。MS により、反応が完了したことが示され、混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製すると、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (5 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 4) (0 . 1 6 7 g 、 1 6 . 9 8 %) が淡黄色の固体として得られた。

40

【 0 2 8 4 】

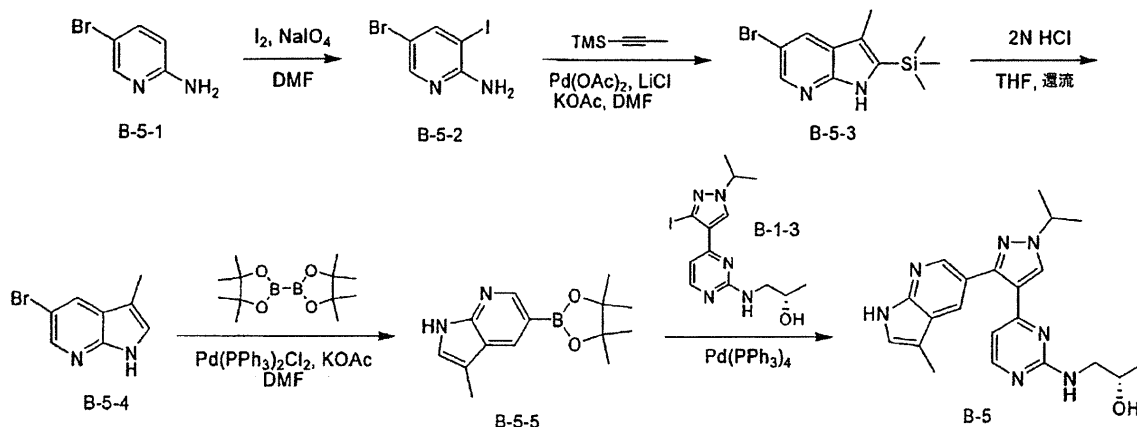
50

(実施例 B - 5)

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール (B-5) の調製

【0285】

【化72】



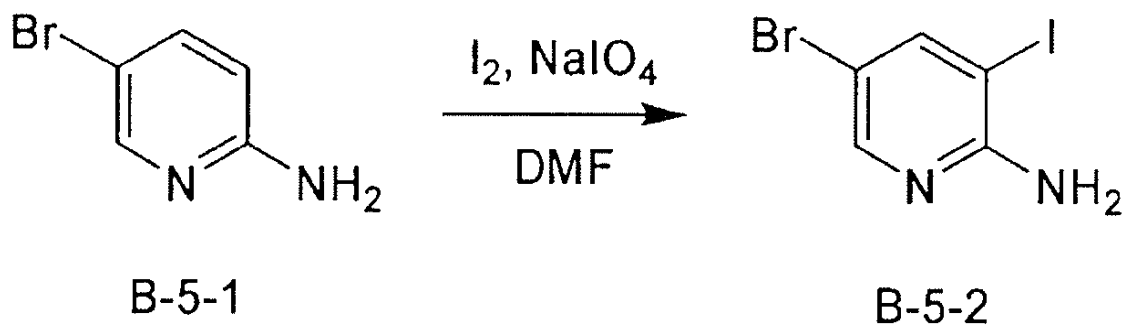
10

【0286】

5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン (B-5-2) の調製

【0287】

【化73】



30

5-ブロモピリジン-2-アミン (B-5-1) (50 g、0.29 mol)、I₂ (59 g、0.233 mol) および NaIO₄ (24.8 g、0.116 mol) の DMF 600 mL) 中の混合物を 80 ~ 90 ° で一晩攪拌した。TLC (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 5) により、反応が完了したことが示された。混合物を減圧下に濃縮し、溶媒を除去した。残渣を EtOAc (500 mL) に溶かし、水 (100 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の化合物 B-5-2 が得られ、これを、シリカゲルカラムを介して、EtOAc / 石油エーテル (12 : 1) で溶離して精製すると、純粋な 5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン (B-5-2) (35 g、40.5%) がオレンジ色の固体として得られた。

【0288】

5-ブロモ-3-メチル-2-(トリメチルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (B-5-3) の調製

【0289】

40

【化 7 4】



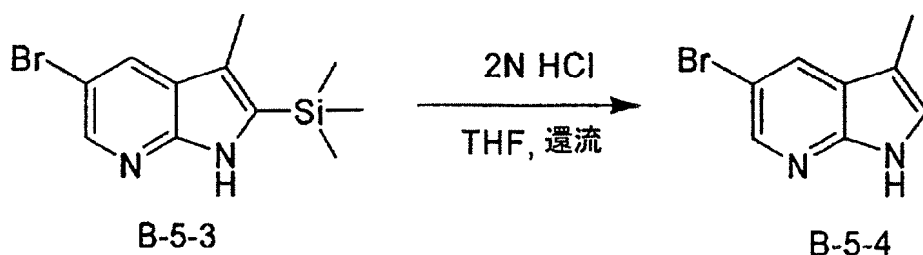
5 - ブロモ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン (B - 5 - 2) (30 g、0.1 mol) の DMF (600 mL) 溶液に、K O A c (29.4 g、0.3 mol) および L i C l (4.25 g、0.1 mol) を加えた。混合物を N₂ 下に 3 回脱ガスした後に、P d (O A c)₂ (2.24 g、0.01 mol) を加え、混合物を再び脱ガスした。次いで、トリメチル - プロピ - 1 - イニル - シラン (56 g、0.5 mol) を加えた。生じた混合物を 80 ~ 100 ° に 2 日間加熱した。T L C (E t O A c : 石油エーテル = 1 : 5) により、反応が完了したことが示された。過剰の DMF を減圧下に除去した。残渣を E t O A c (500 mL) に溶かし、飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィ - (100 - 200) (石油エーテル、次いで、E t O A c : 石油エーテル = 1 : 10) を介して精製すると、5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (トリメチルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 3) (不純、5 g、17.7%) が茶色のオイルとして得られた。

【 0 2 9 0 】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 4) の調製

【 0 2 9 1 】

【化 7 5】



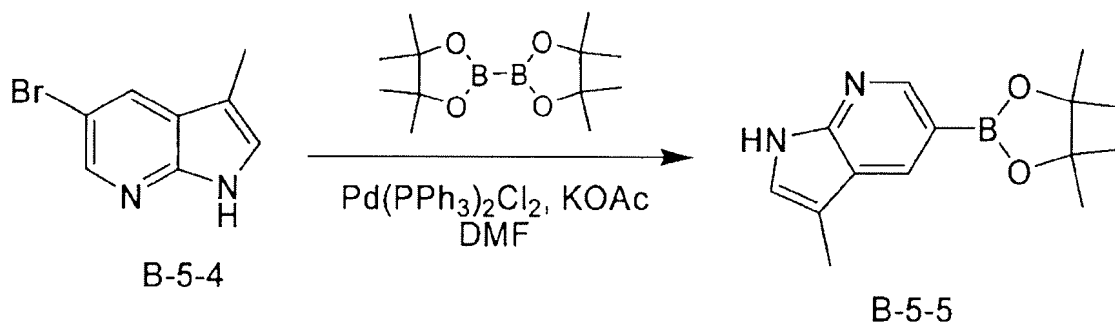
5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - (トリメチルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 3) (5 g、17.8 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、2 N の H C l (20 mL) を加えた。混合物を還流で一晩攪拌した。H P L C により、反応が完了したことが示された。混合物を減圧下に濃縮した後に、残渣を N a H C O₃ 水溶液 (20 mL) に溶かし、E t O A c (10 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、分取 H P L C を介して精製すると、5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 4) (2 g、53.2%) が淡い色の固体として得られた。

【 0 2 9 2 】

3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 5) の調製

【 0 2 9 3 】

【化 7 6】



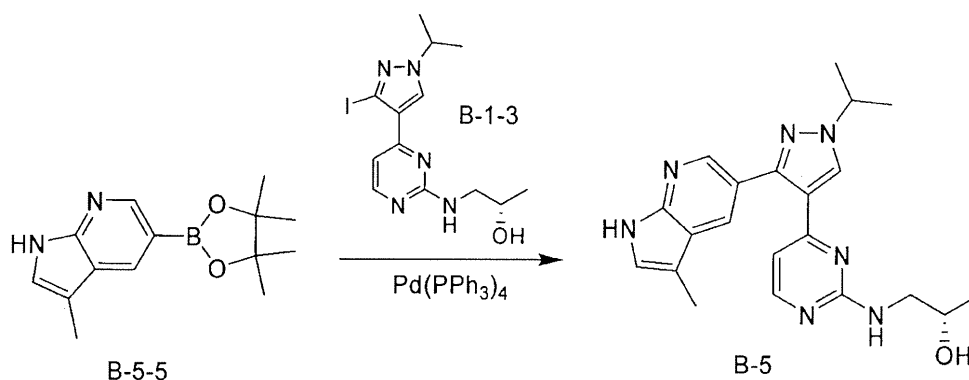
5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 4) (0 . 5 g、2 . 3 7 m m o l) の D M F (1 5 0 m L) 溶液に、K O A c (0 . 7 g、7 . 1 1 m m o l) およびビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 7 2 g、2 . 8 4 m m o l) を加えた。生じた混合物を N₂ 下に 2 分間脱ガスした。次いで、P d (P P h₃)₂ C l₂ (0 . 2 g、0 . 2 3 7 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を水 (3 0 m L) に注ぎ、E t O A c (1 5 m L × 3) で抽出した。有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の 3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 5 - 5) (0 . 7 g) が得られ、これを、次のステップでそのまま使用した。

【 0 2 9 4】

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 5) の調製

【 0 2 9 5】

【化 7 7】



(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (9) (0 . 6 5 g、1 . 7 m m o l) のトルエン (2 1 m L) および E t O H (7 m L) 中の溶液に、3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 2 1 (0 . 7 g、理論で 2 . 3 7 m m o l) および 2 N の N a₂ C O₃ 水溶液 (2 . 5 m L) を加えた。生じた混合物を N₂ 下に 2 分間脱ガスした。次いで、P d (P P h₃)₄ (0 . 1 9 g、0 . 1 7 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製すると、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 5) (0 . 1 5 0 m g、1 6 . 2 %) が白色の固体として得られた。

【 0 2 9 6】

10

20

30

40

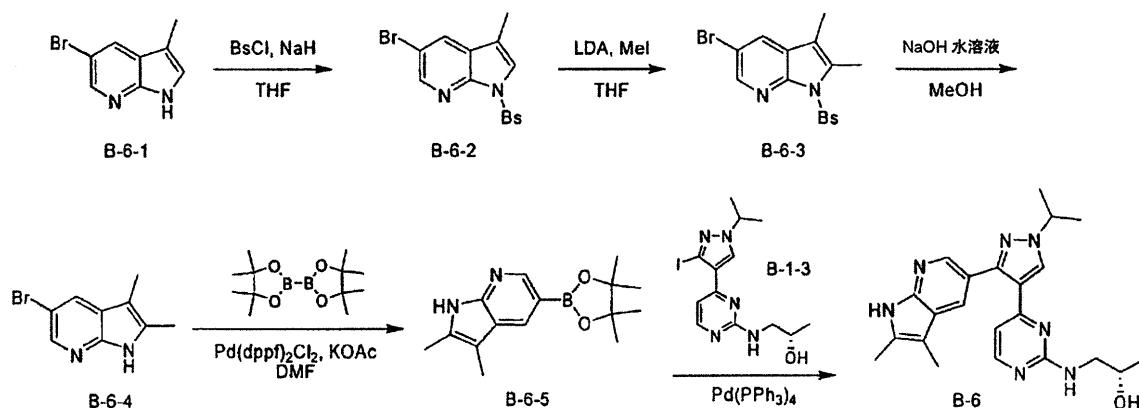
50

(実施例 B - 6)

(2S) - 1 - (4 - (3 - (2, 3 - ジメチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール (B - 6) の調製

【0297】

【化78】



10

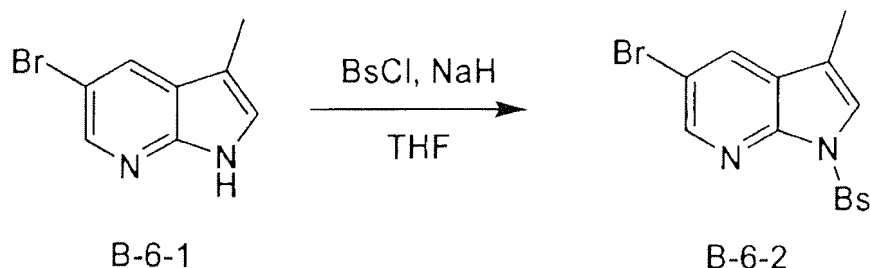
【0298】

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (B - 6 - 2) の調製

20

【0299】

【化79】



30

5 - ブロモ - 3 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (B - 6 - 1) (1.2 g、5.68 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、NaH (0.34 g、8.5 mmol) を N₂ 下に 0 で加え、30 分後に、塩化 4 - ブロモフェニルスルホニル (1.2 g、6.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : EtOAc = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。飽和 NaCl 水溶液 (10 mL) を加え、混合物を濾過すると、5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (B - 6 - 2) (0.8 g) が白色の固体として得られた。有機層を濾液から分離し、8 mL に濃縮し、次いで、濾過すると、5 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 3 - メチル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (0.5 g) が得られた。2つのバッチを合わせると、5 - ブロモ - 3 - メチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (B - 6 - 2) (1.3 g、65.2%) が白色の固体として得られた。

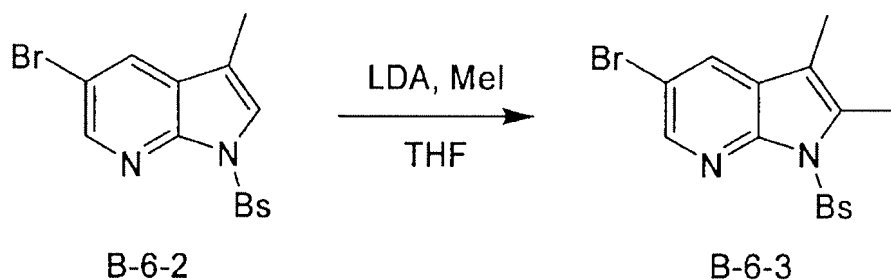
40

【0300】

5 - ブロモ - 2, 3 - ジメチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (B - 6 - 3) の調製

【0301】

【化 8 0】



10

5 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 3 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 2) (0 . 9 g 、 2 . 5 6 m m o l) の T H F (2 0 m L) 懸濁液に、L D A (1 5 m L 、 T H F 中 0 . 2 M) を - 4 0 で滴加した。混合物を - 1 0 ~ - 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。ヨウ化メチル (0 . 5 5 g 、 3 . 8 4 m m o l) を - 4 0 ~ - 3 0 で滴加した。反応を室温で一晩攪拌した。L C - M S により、反応が完了したことが示された。飽和 N a C l 水溶液 (1 0 m L) および E t O A c (1 0 m L) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 3) (0 . 9 g 、 9 6 . 3 % 、 多少の出発物質 (B - 6 - 2) を含有) が淡黄色の固体として得られた。

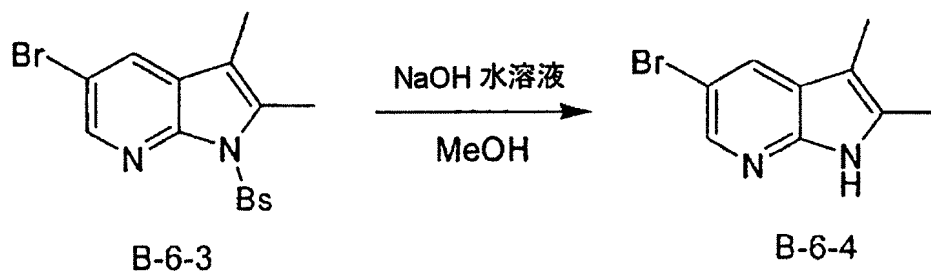
20

【 0 3 0 2 】

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 4) の調製

【 0 3 0 3 】

【化 8 1】



30

5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 3) (0 . 9 g 、 2 . 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) および M e O H (3 0 m L) 中の懸濁液に、N a O H 水溶液 (2 0 % 、 1 9 m L) を室温に加えた。混合物を一晩還流加熱した。T L C (石油エーテル : E t O A c = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下に除去した後に、水 (2 0 m L) および C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた。混合物を濃縮すると、粗製の混合物が得られ、これを、分取 H P L C を介して精製すると、5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 4) (0 . 4 g 、 7 2 . 4 %) が白色の固体として得られた。

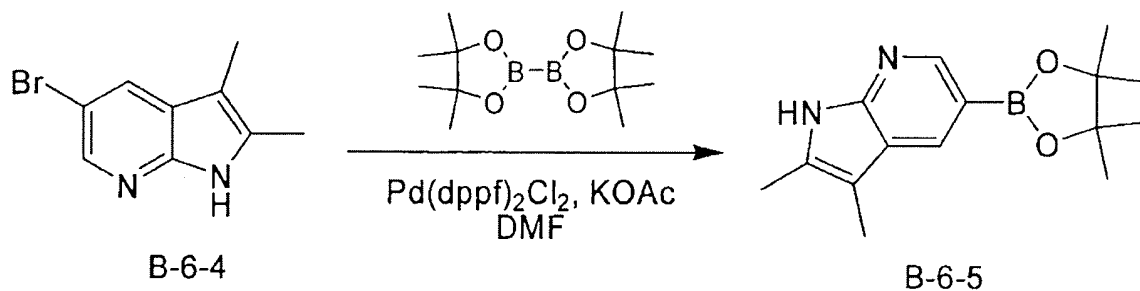
40

【 0 3 0 4 】

2 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 5) の調製

【 0 3 0 5 】

【化 8 2】



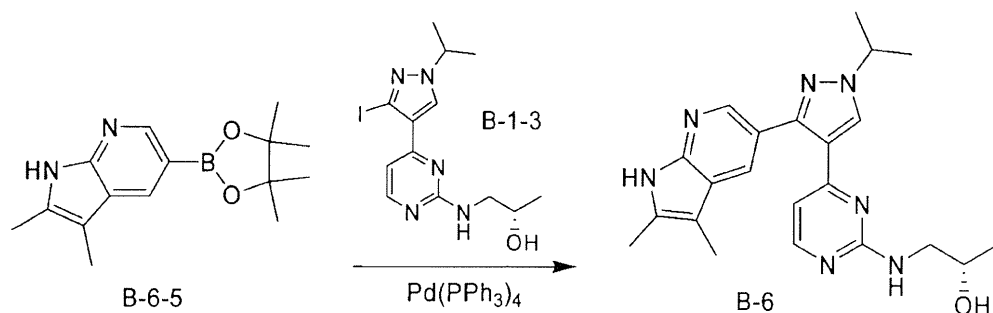
5 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 4) (0 . 4 g 、 1 . 7 7 m m o l) の D M F (3 0 m L) 溶液に、K O A c (0 . 5 2 g 、 5 . 3 m m o l) およびビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 6 8 g 、 2 . 6 5 m m o l) を加え、生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (4 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を水 (1 0 0 m L) に注ぎ、E t O A c (4 0 m L × 3) で抽出した。有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の 2 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 5) (0 . 7 g) が得られ、これを精製せずに、次のステップでそのまま使用した。

【 0 3 0 6 】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 6) の調製

【 0 3 0 7 】

【化 8 3】



(2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) (0 . 3 4 g 、 0 . 8 8 5 m m o l) のトルエン (3 0 m L) および E t O H (1 0 m L) 溶液に、2 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 6 - 5) (0 . 7 g 、 理論で 1 . 7 7 m m o l) および 2 N の N a ₂ C O ₃ 水溶液 (1 . 3 m L) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (6 8 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。反応を 8 0 ~ 9 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を分取 H P L C により精製すると、(2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 6) (0 . 1 7 0 m g 、 2 3 . 6 %) が淡黄色の固体として得られた。

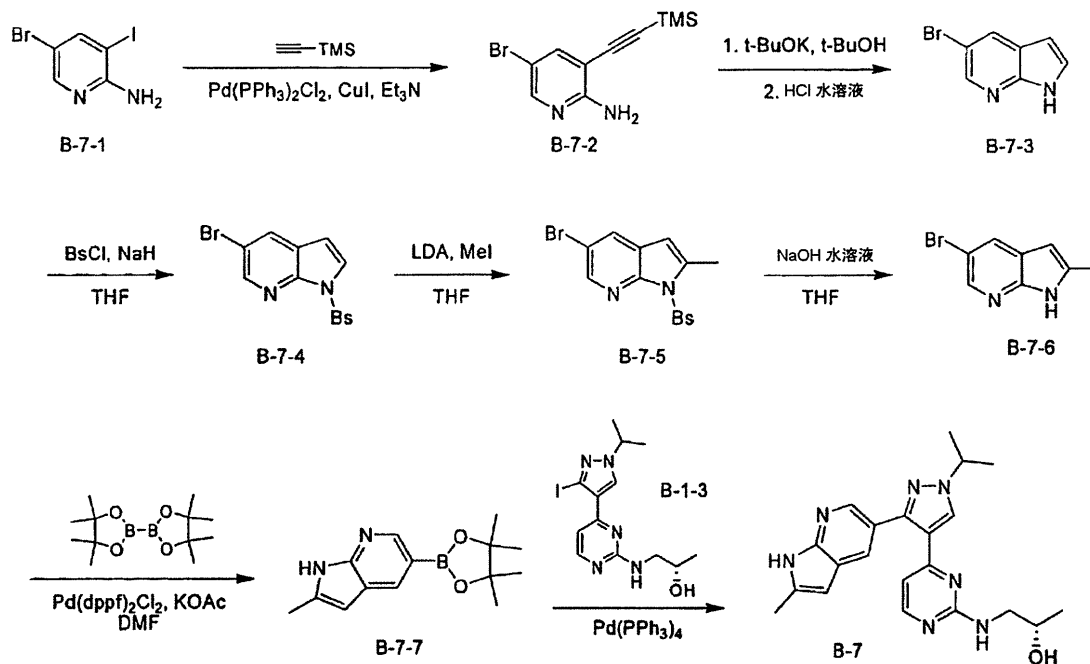
【 0 3 0 8 】

(実施例 B - 7)

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-7)の調製

【0309】

【化84】

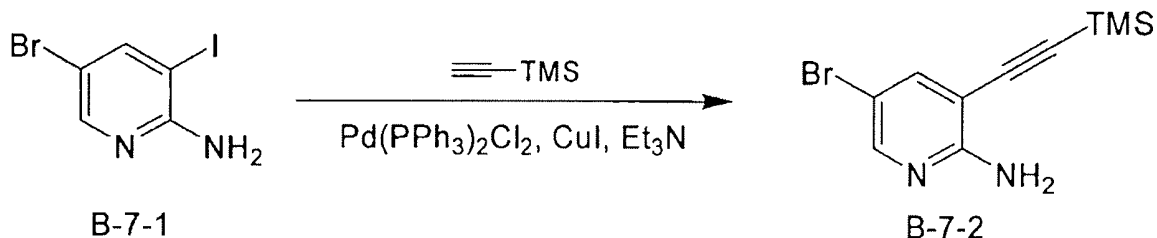


【0310】

5-ブロモ-3-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(B-7-2)の調製

【0311】

【化85】



5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン(B-7-1)(20g、66.9mmol)のEt₃N(200mL)溶液に、CuI(1.27g、6.69mmol)を加え、生じた混合物をN₂下に2分間脱ガスした。次いで、Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.4g、20.1mmol)を加え、混合物を再び脱ガスした。次いで、エチニル-トリメチル-シラン(7.2g、73.6mmol)を混合物に0で滴加した。混合物を室温で4時間攪拌した。TLC(石油エーテル:EtOAc=5:1)により、反応が完了したことが示された。混合物を減圧下に蒸発させると、粗製の混合物が得られ、これを、シリカゲルカラムを介して、石油エーテル/EtOAc(20:1)で溶離して精製すると、5-ブロモ-3-(2-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(B-7-2)(10g、55.6%)が白色の固体として得られた。

【0312】

5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(B-7-3)の調製

10

20

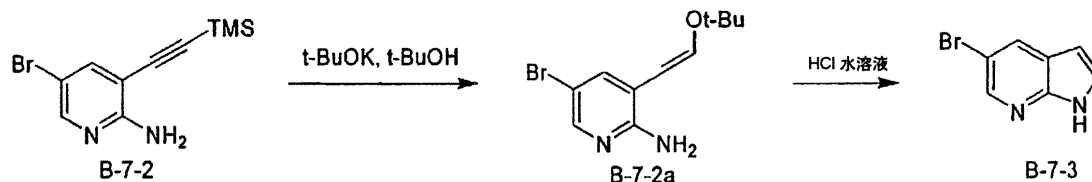
30

40

50

【 0 3 1 3 】

【 化 8 6 】



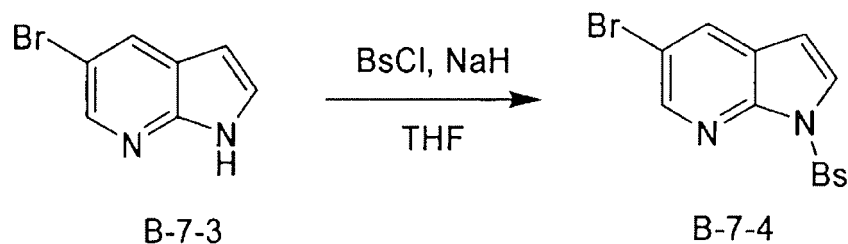
5 - ブロモ - 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン (B - 7 - 2) (9 . 5 g , 3 5 . 3 m m o l) の t - B u O H (1 0 0 m L) 溶液に、 t - B u O K (1 0 . 5 g , 1 4 1 . 3 m m o l) を加えた。混合物を 8 0 °C で 2 0 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : E t O A c = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。次いで、混合物を室温に冷却した。濃縮塩酸 (5 0 m L) を混合物に加えた。次いで、混合物を 8 時間還流加熱した。T L C (石油エーテル : E t O A c = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。混合物を室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) に注いだ。混合物をセライト床で濾過した。濾液を水 (1 0 0 m L) で希釈し、5 0 % 水酸化ナトリウムを加えることにより塩基性にした。混合物を E t O A c (1 5 0 m L × 3) で抽出した。有機層を水 (1 0 0 m L) および飽和塩化ナトリウム (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 3) (6 . 2 g , 8 8 . 6 %) が淡黄色の固体として得られた。

【 0 3 1 4 】

5 - ブロモ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 4) の調製

【 0 3 1 5 】

【 化 8 7 】



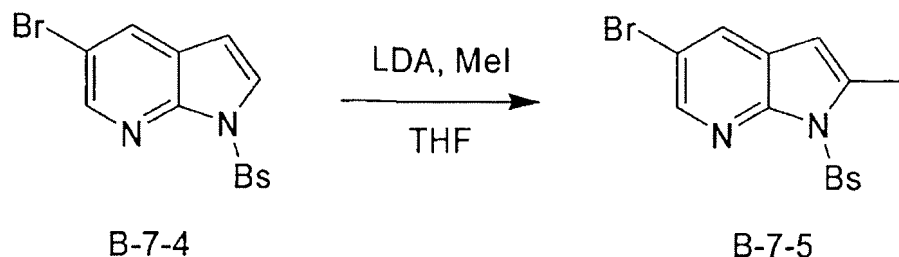
5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 3) (6 . 2 g , 0 . 0 3 1 m o l) の T H F (1 0 0 m L) 懸濁液に、Na H (1 . 5 1 g , 0 . 0 3 7 m o l) を N₂ 下に加えた。B s C l (3 . 5 8 g , 0 . 0 3 5 m o l) を 3 0 分後に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。T L C (石油エーテル : E t O A c = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。水 (2 0 0 m L) および E t O A c (5 0 m L × 3) を混合物に加えた。有機層を分離し、濃縮すると、5 - ブロモ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 4) (1 0 g , 9 4 . 3 %) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz , C D C l₃) : 8 . 465 (s , 1 H) , 8 . 141 - 8 . 114 (d , 2 H) , 7 . 905 (s , 1 H) , 7 . 679 - 7 . 669 (d , 1 H) , 7 . 586 - 7 . 529 (m , 1 H) , 7 . 430 - 7 . 351 (2 , 1 H) , 6 . 458 - 6 . 475 (d , 1 H) .

【 0 3 1 6 】

5 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 5) の調製

【 0 3 1 7 】

【化 8 8】



5 - ブロモ - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 4) (10 g、0.03 mol) の THF (50 mL) 懸濁液に、LDA (200 mL、THF 中 0.21 M) を - 78 で滴加した。混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。次いで、MeI (5.2 g、0.038 mol) を - 78 で滴加した。反応を - 70 で 3 時間攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。LC - MS により、反応が完了したことが示された。水 (200 mL) および EtOAc (100 mL × 3) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、5 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 5) (6 g、57.7%) が淡黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.390-8.385 (d, 1H), 8.176-8.145 (d, 2H), 7.828-7.823 (d, 1H), 7.613-7.576 (t, 1H), 7.517-7.479 (t, 2H), 6.254 (s, 1H), 2.748 (s, 3H).

10

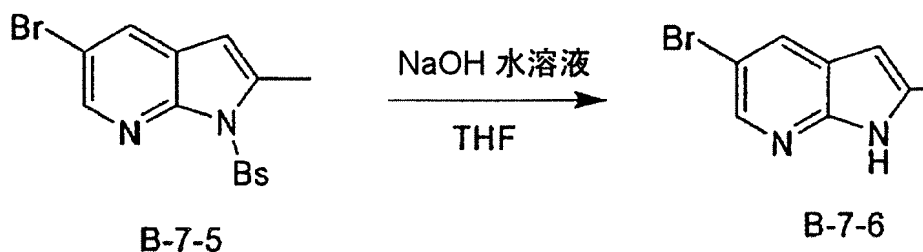
20

【 0 3 1 8】

5 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 6) の調製

【 0 3 1 9】

【化 8 9】



30

5 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 5) (4 g、11.4 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に、NaOH 水溶液 (20 mL) を室温に加えた。混合物を一晩還流加熱した。LC - MS により、反応が完了したことが示された。水 (100 mL) および EtOAc (50 mL × 3) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の混合物が得られ、これを、分取 HPLC を介して精製すると、5 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 6) (1.2 g、50.2%) が白色の固体として得られた。

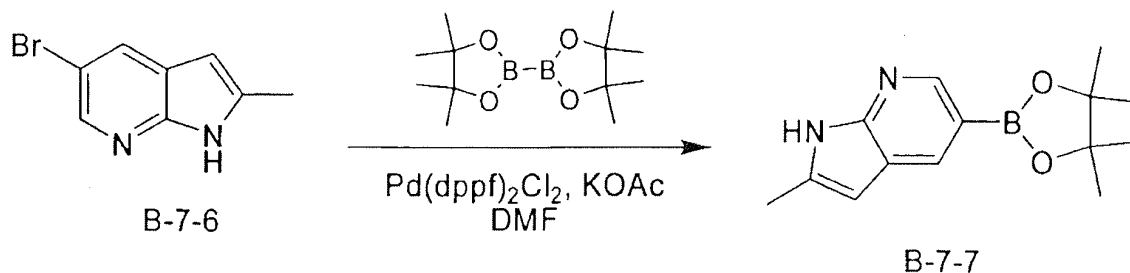
40

【 0 3 2 0】

2 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 7) の調製

【 0 3 2 1】

【化90】



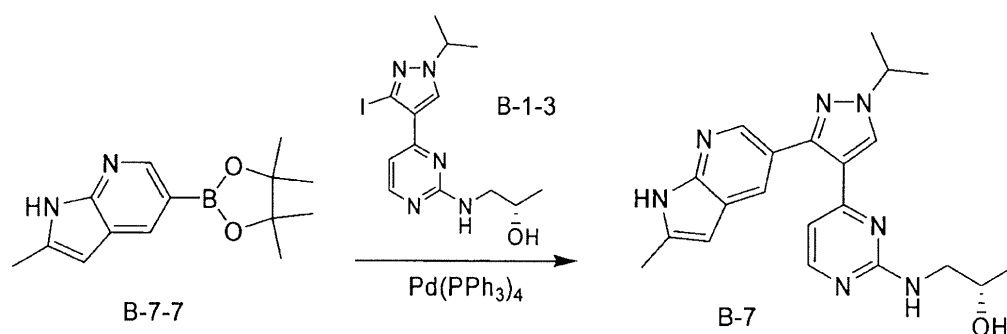
5 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 6) (0 . 5 g、2 . 4 m m o l)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 2 g、4 . 7 m m o l) および K O A c (0 . 7 g、7 . 1 m m o l) の D M F (5 0 m L) 中の混合物に、P d (d p p f) ₂ C l ₂ (0 . 0 5 g、0 . 0 6 m m o l) を加えた。混合物を N ₂ 下に 2 分間脱ガスした。次いで、混合物を 8 0 ° で一晩攪拌した。T L C (C H ₂ C l ₂ : M e O H = 2 0 : 1) により、反応が完了したことが示された。水 (5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L × 3) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の 2 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 7) (1 . 8 g) が茶色の固体として得られた。

【0322】

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 7) の調製

【0323】

【化91】



2 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (B - 7 - 7) (1 . 8 g、理論で 2 . 3 m m o l) および (2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 1 - 3) (0 . 4 5 g、1 . 2 m m o l) のトルエン / E t O H (3 : 1、5 0 m L) 中の懸濁液に、N a ₂ C O ₃ 水溶液 (1 . 7 m L、2 M) を加えた。混合物を N ₂ 下に 2 分間脱ガスし、P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 5 g、0 . 0 4 2 m m o l) を混合物に加え、再び脱ガスした。混合物を 8 0 ° で 3 0 時間攪拌した。T L C (C H ₂ C l ₂ : M e O H = 2 0 : 1) により、反応が完了したことが示された。水 (5 0 m L) および E t O A c (5 0 m L × 3) を混合物に加えた。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、分取 H P L C を介して精製すると、(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 7) (0 . 1 6 9 g、1 8 . 6 %) が白色の固体として得られた。

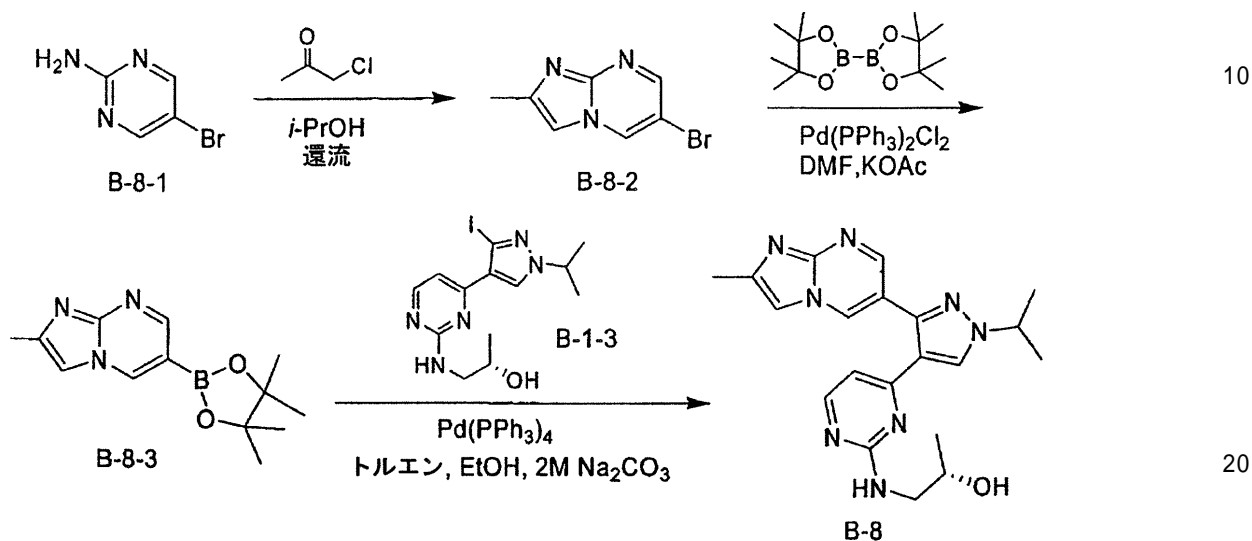
【 0 3 2 4 】

(実 施 例 B - 8)

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a]
 ピリミジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ)
 プロパン - 2 - オール (B - 8) の調製

【 0 3 2 5 】

【 化 9 2 】

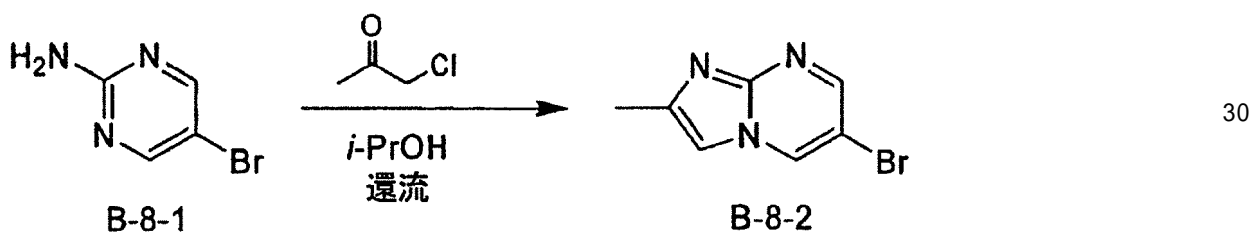


【 0 3 2 6 】

6 - ブロモ - 2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン (B - 8 - 2) の調製

【 0 3 2 7 】

【 化 9 3 】



5 - ブロモピリミジン - 2 - アミン (170.0 g、0.98 mol) の i - P r O H
 (2 L) および D M F (500 m L) 中の溶液に、1 - クロロプロパン - 2 - オン (60
 6 g、6.53 mol) を加え、次いで、混合物を 100 で 16 時間攪拌した。T L C
 (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 2) により、反応が完了したことが示された。反応混
 合物を Na_2CO_3 によりクエンチし、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣をカラムクロ
 マトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製すると、化合物 B - 8
 - 2 (10.0 g、4.8%) が黄色の固体として得られた。

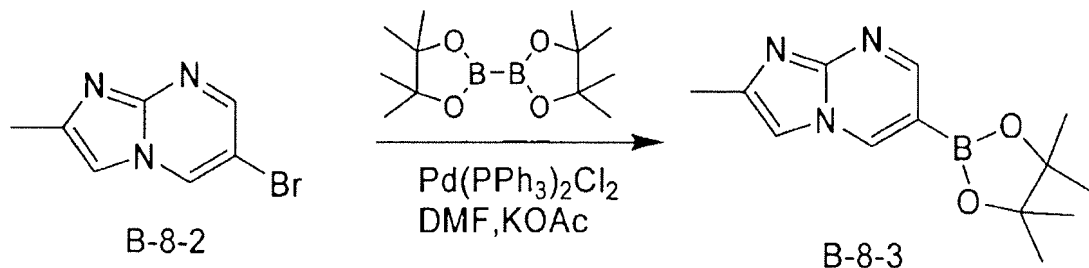
40

【 0 3 2 8 】

2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン -
 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン (B - 8 - 3) の調製

【 0 3 2 9 】

【化 9 4】



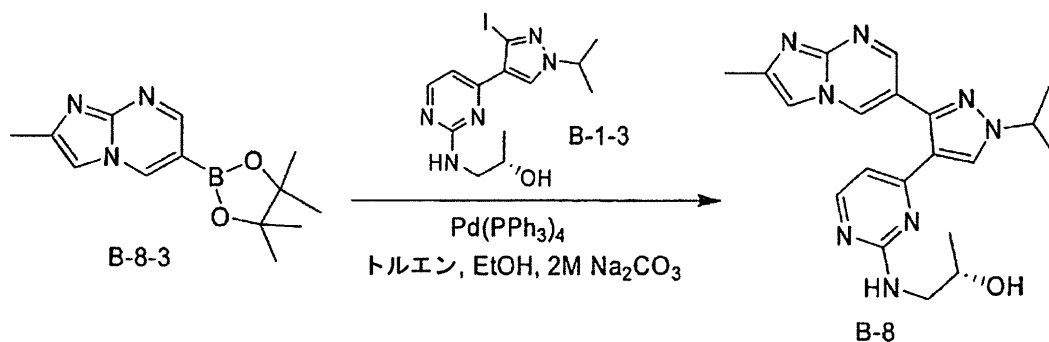
化合物 B - 8 - 3 (3 . 0 g 、 1 4 . 1 m m o l) の D M F (6 0 m L) 溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (3 . 9 5 g 、 1 5 . 5 m m o l) および K O A c (4 . 5 8 g 、 4 2 . 4 m m o l) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0 . 2 0 g 、 0 . 2 3 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。生じた混合物を 90 に加熱し、一晚攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 2) により、反応が完了したことが示された。次いで、混合物を冷却し、濾過した。濾液を濃縮すると、粗製の化合物 B - 8 - 3 (2 . 5 g) が茶色の固体として得られ、これを、精製することなく次のステップで使用した。

【 0 3 3 0 】

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (2 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 8) の調製

【 0 3 3 1 】

【化 9 5】



化合物 B - 1 - 3 (2 . 0 g 、 5 . 1 6 m m o l) のトルエン (4 8 m L) および E t O H (1 6 m L) 中の溶液に、粗製の化合物 B - 8 - 3 (2 . 5 g 、 9 . 2 6 m m o l) および 2 N の Na_2CO_3 水溶液 (7 . 5 m L) を加えた。生じた混合物を N_2 下に 2 分間脱ガスした。次いで、 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 4 1 g 、 0 . 3 6 m m o l) を加え、混合物を再び脱ガスした。生じた混合物を 80 に加熱し、一晚攪拌した。TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 20 : 1) により、反応が完了したことが示され、混合物を冷却した。有機層を分離し、濃縮し、残渣を分取 HPLC により精製すると、化合物 (B - 8) (6 0 m g 、 1 . 6 %) が黄色の固体として得られた。

【 0 3 3 2 】

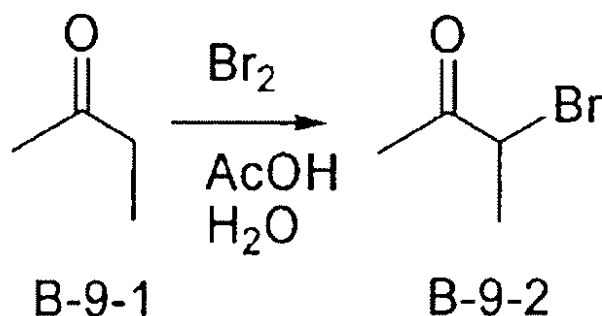
(実施例 B - 9)

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン - 6 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール P F - 0 4 5 9 7 9 2 6 (B - 9) の調製

3 - プロモブタン - 2 - オン (B - 9 - 2) の調製

【 0 3 3 3 】

【化 9 6】



10

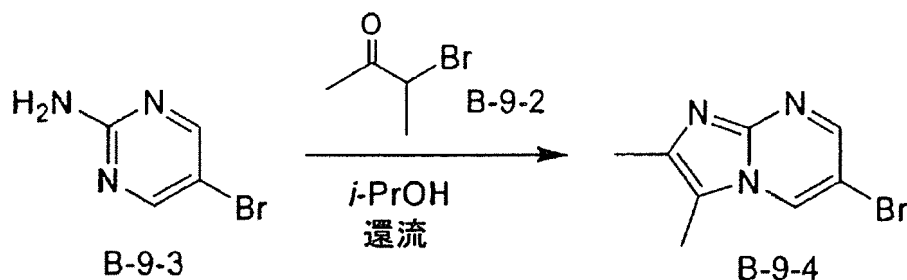
ブタン - 2 - オン (6 0 0 g、8 . 3 m o l) の A c O H (5 0 0 m L) および H₂O (2 L) 中の溶液に、臭素 (3 6 0 g、8 . 5 m o l) を 7 0 ° で 3 時間滴加し、次いで、生じた混合物を室温で 1 4 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。水 (1 L) を加え、有機層を分離した。水性層を E t O A c (4 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を N a₂S O₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣を蒸留すると、化合物 B - 9 - 2 (4 0 0 g、7 0 %) が黄色のオイルとして得られた。

【 0 3 3 4】

6 - ブロモ - 2 , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン (B - 9 - 4) の調 20
製

【 0 3 3 5】

【化 9 7】



30

5 - ブロモピリミジン - 2 - アミン (4 0 0 g、2 . 2 m o l) の i - P r O H (2 L) および D M F (5 0 0 m L) 中の溶液に、化合物 B - 9 - 2 (4 0 0 g、2 . 6 m o l) を加え、生じた混合物を 1 0 0 ° で 2 0 時間攪拌した。T L C (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) により、反応が完了したことが示され、反応混合物を N a₂C O₃ 水溶液を加えることによりクエンチし、濾過した。濾液を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると、化合物 B - 9 - 4 (1 2 . 0 g、2 . 4 %) が黄色の固体として得られた。

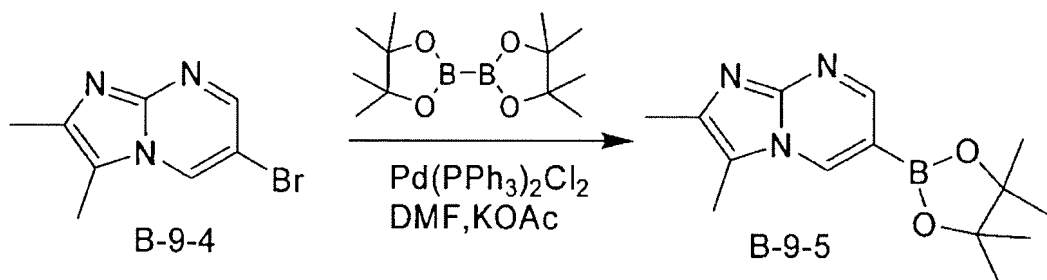
【 0 3 3 6】

40

2 , 3 - ジメチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリミジン (B - 9 - 5) の調製

【 0 3 3 7】

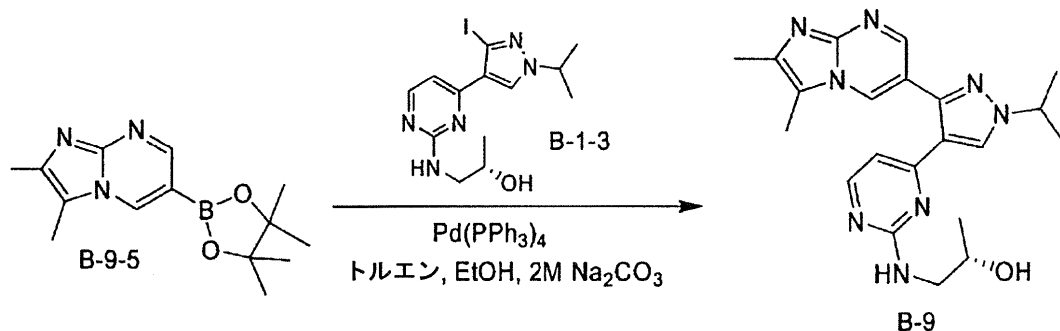
10



20

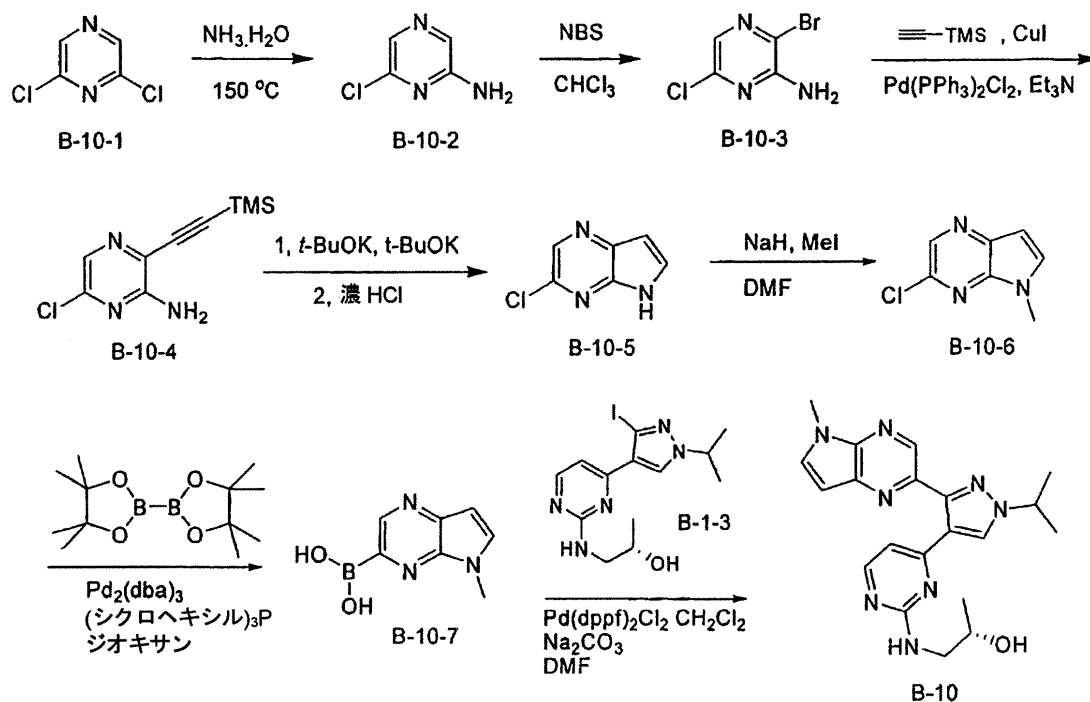
30

40



【 0 3 4 1 】

【化 1 0 0】

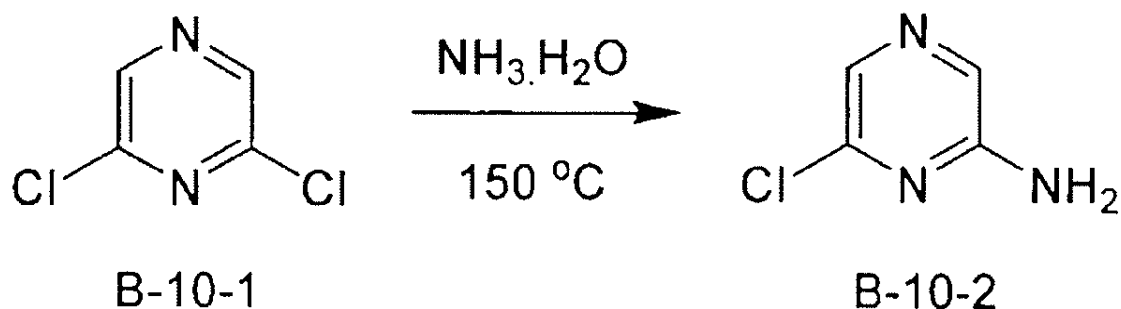


【 0 3 4 2】

6 - クロロピラジン - 2 - アミン (B - 1 0 - 2) の調製

【 0 3 4 3】

【化 1 0 1】



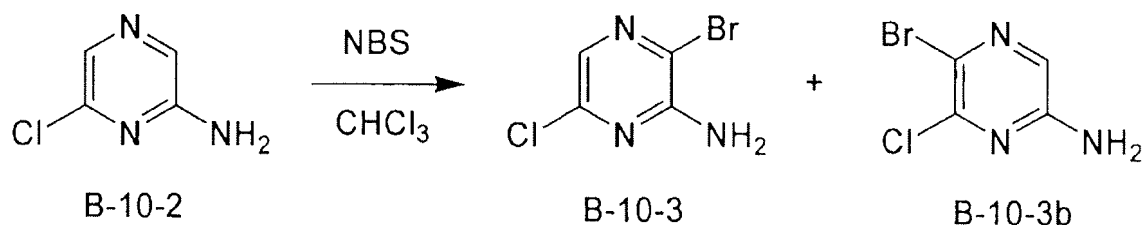
2, 6 - ジクロロピラジン (3 0 0 g、2 m o l) および 2 8 % N H ₃ 水溶液 (8 L) の混合物を 1 4 0 で、密閉系中で 1 4 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c 3 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を E t O A c (3 L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a C l 水溶液 (3 L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の化合物 B - 1 0 - 2 が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c 2 : 1) により精製すると、純粋な化合物 B - 1 0 - 2 (4 1 0 g、収率：5 9 . 7 %) が白色の固体として得られた。

【 0 3 4 4】

3 - ブロモ - 6 - クロロピラジン - 2 - アミン (B - 1 0 - 3) の調製

【 0 3 4 5】

【化 1 0 2】



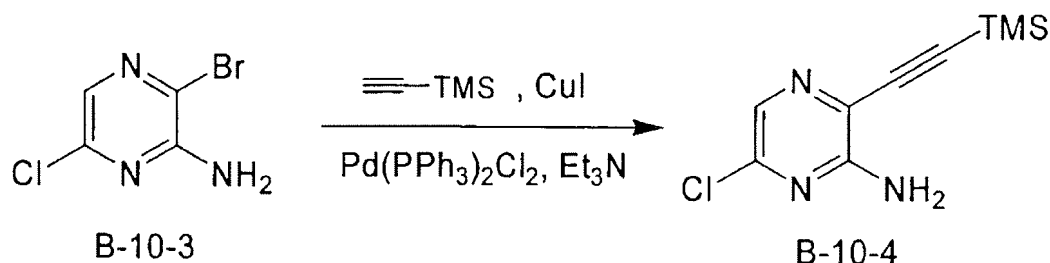
化合物 B - 1 0 - 2 (1 1 0 g、0 . 8 5 m o l) の CHCl_3 (1 . 5 L) 溶液に、N - ブロモ - スクシンイミド (1 5 1 . 3 g、0 . 8 5 m o l) を 0 で N_2 雰囲気下に少量ずつ加えた。添加の後に、反応混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、大部分の化合物 B - 1 0 - 2 が消費されたことが示された。反応混合物を飽和 Na_2CO_3 (1 L \times 3)、 H_2O (1 L \times 3) および飽和 NaCl 水溶液 (1 L) で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン 1 : 2 0) を介して精製すると、純粋な B - 1 0 - 3 b (3 5 g) および純粋な化合物 B - 1 0 - 3 (4 5 g、2 8 %) が黄色の固体として得られた。

【 0 3 4 6】

6 - クロロ - 3 - (2 - (トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (B - 1 0 - 4) の調製

【 0 3 4 7】

【化 1 0 3】



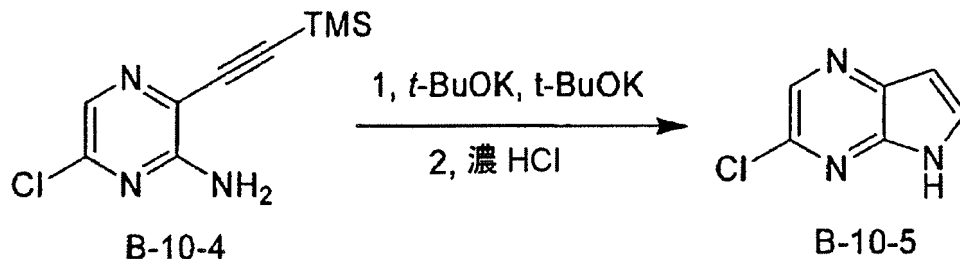
化合物 B - 1 0 - 3 (7 0 g、0 . 3 3 6 m o l)、 CuI (6 . 3 g、0 . 0 3 3 6 m o l) および $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 g) の Et_3N (1 L) 中の混合物に、エチニル - トリメチル - シラン (3 5 . 6 g、0 . 3 5 2 m o l) を 0 で N_2 雰囲気下に滴加した。添加の後に、反応混合物を室温に加温し、1 . 5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 5 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。混合物を真空濃縮すると、粗製の化合物 B - 1 0 - 4 が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 2 0 : 1) により精製すると、純粋な化合物 B - 1 0 - 4 (3 6 . 5 g、収率 4 2 %) が黄色の固体として得られた。

【 0 3 4 8】

3 - クロロ - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (B - 1 0 - 5) の調製

【 0 3 4 9】

【化 1 0 4】



10

化合物 B - 1 0 - 4 (3 2 g、0 . 1 4 m o l) および t - B u O K (6 3 . 5 g、0 . 5 7 m o l) の t - B u O H (1 L) 溶液を 8 0 ° で一晩攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c 5 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を室温に冷却した。次いで、濃 H C l (2 0 0 m L) を混合物に加えた。生じた混合物を 8 0 ° に加熱し、一晩還流させた。T L C (石油エーテル / E t O A c 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。反応混合物を室温に冷却し、水 (1 L) に注ぎ、E t O A c (1 L × 3) で抽出した。合わせた有機層を 5 0 % N a ₂ C O ₃ (3 0 0 m L)、H ₂ O (5 0 0 m L) および飽和 N a C l 水溶液 (1 L) で連続して洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の B - 1 0 - 5 が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c 1 0 : 1) により精製すると、純粋な B - 1 0 - 5 (1 5 g、収率 : 6 3 %) が黄色の固体として得られた。

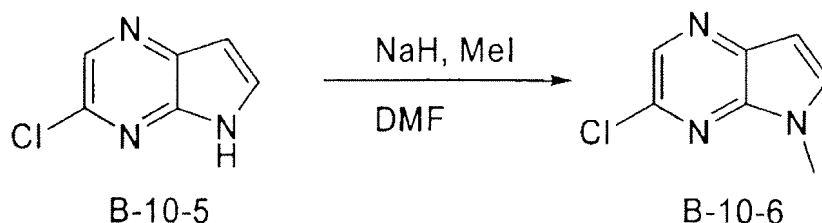
20

【 0 3 5 0】

3 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (B - 1 0 - 6) の調製

【 0 3 5 1】

【化 1 0 5】



30

溶液を、無水 D M F 3 m l 中の化合物 B - 1 0 - 5 3 1 0 m g (1 . 9 5 m m o l) から製造した。この混合物を、鉱油中 6 0 % の N a H 分散液 1 2 5 m g (3 . 0 5 m m o l) の無水 D M F 3 m l 溶液に加えた。さらに D M F 6 m l を使用して、容器をすすいだ。反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。さらに M e I 1 5 0 μ l (2 . 4 0 m m o l) を加えた。2 時間攪拌した。L C M S により、1 つのピーク M + H = 1 6 8 が C l 同位体パターンで示される。反応混合物を飽和 N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m l) に徐々に注ぎ、次いで、E t O A c (3 × 5 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ 上で乾燥させ、濾過した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、E t O A c / ヘキサンを使用すると、化合物 B - 1 0 - 6 2 5 7 m g (収率 7 6 %) が黄色の固体として得られた。

40

【 0 3 5 2】

5 - メチル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 3 - イルボン酸 (B - 1 0 - 7) の調製

【 0 3 5 3】

B-10-6

 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

 (シクロヘキシル) $_3\text{P}$

 ジオキサン

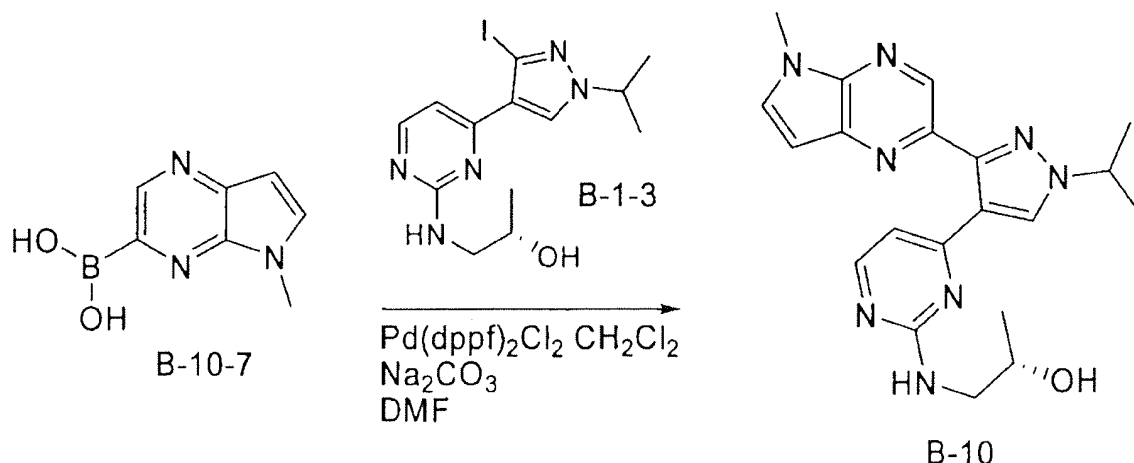
 B-10-7

フラスコで、トリシクロヘキシルホスフィン 3.6 mg (0.0128 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 4.8 mg (0.0052 mmol) を無水ジオキサン 5 ml に溶かした。アルゴンで 10 分間泡立て、室温でさらに 20 分間攪拌した。これに、ビス(ピナコラト)ジボロン 4.29 mg (1.69 mmol) を加えた。最後に、化合物 B-10-6 2.57 mg (1.53 mmol) および KOAc 2.26 mg (2.30 mmol) のジオキサン 5 ml 懸濁液を加えた。反応フラスコに空冷コンデンサーを備え付け、80℃ に一晩加熱した。24 時間後に、反応混合物を飽和 NaCl 水溶液に注ぎ、 EtOAc (3 × 7.5 ml) で抽出し、水で洗浄した。有機層を合わせ、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。 Biota での勾配カラムを、 CHCl_3 から CHCl_3 中 15% (EtOH 中 5% の NH_4OH) で流すと、化合物 B-10-7 が茶色固体 (73 mg、収率 27%) として単離された。

20

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(5-メチル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-10)の調製

【化 1 0 7】



30

40

フラスコで、化合物 B - 1 - 3 155 mg (0.40 mmol) および硼酸 B - 10 - 7 73 mg (0.41 mmol) を無水 DMF 6 ml に溶かした。この混合物に、2.0 M の Na_2CO_3 溶液 600 μl を加えた。アルゴンガスを反応混合物に 10 分間気泡導入した。最後に、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 触媒 17 mg (0.052 mmol) を加え、反応を 80 ° に一晩加熱した。20 時間後に、反応混合物を飽和 NaCl 水溶液 40 ml に注ぎ、 EtOAc (3 x 50 ml) で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空除去した。化合物 (B - 10) が HPLC により、ガラス状の固体として収率 20 % (34 mg) で単離された。

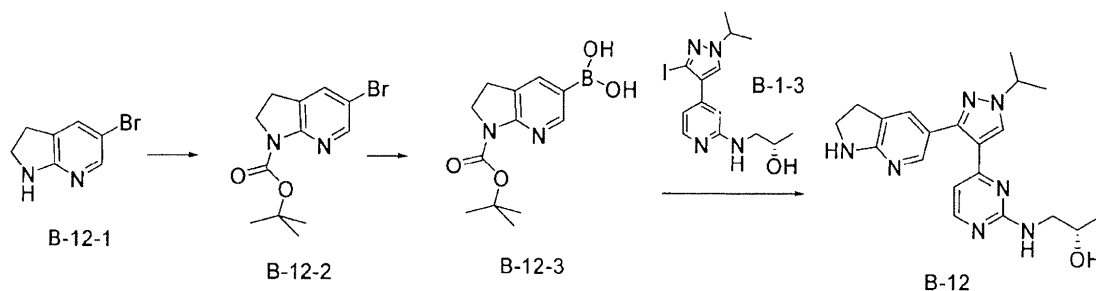
50

(実施例 B - 12)

(2S)-1-(4-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(B-12)の調製

【0357】

【化108】



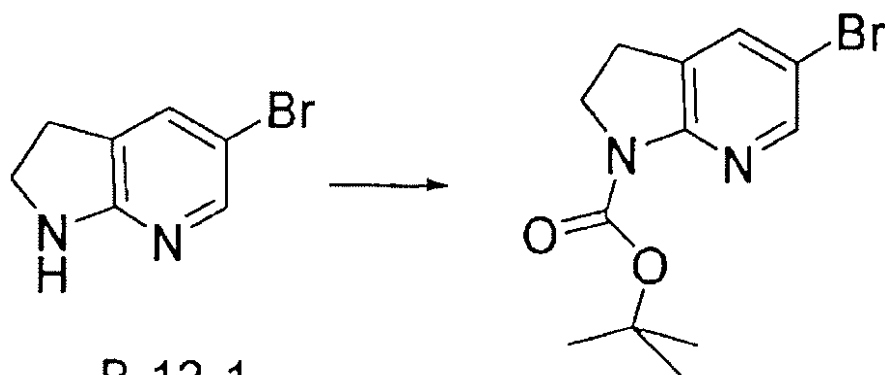
10

【0358】

tert-ブチル5-ブロモ-2,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(B-12-2)の調製

【0359】

【化109】



20

30

攪拌されている5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(500mg、2.51ミリモル)およびBoc無水物(658mg、3.01ミリモル)のDMF 10mL溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(357mg、2.76ミリモル)を加えた。混合物を窒素下に1時間還流させた。TLCにより、反応の完了が示された。反応を乾燥するまで濃縮した(高真空下に)。残渣をEtOAcと飽和NaCl水溶液に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を15gプレパックドシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー処理した。DCM中0~5%のEtOAcで溶離すると、tert-ブチル5-ブロモ-2,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(B-12-2)がオフホワイト色の固体(725mg)として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.56 (s, 9 H) 3.05 (t, J=8.59 Hz, 2 H) 4.03 (t, 2 H) 7.50 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=2.02 Hz, 1 H)。

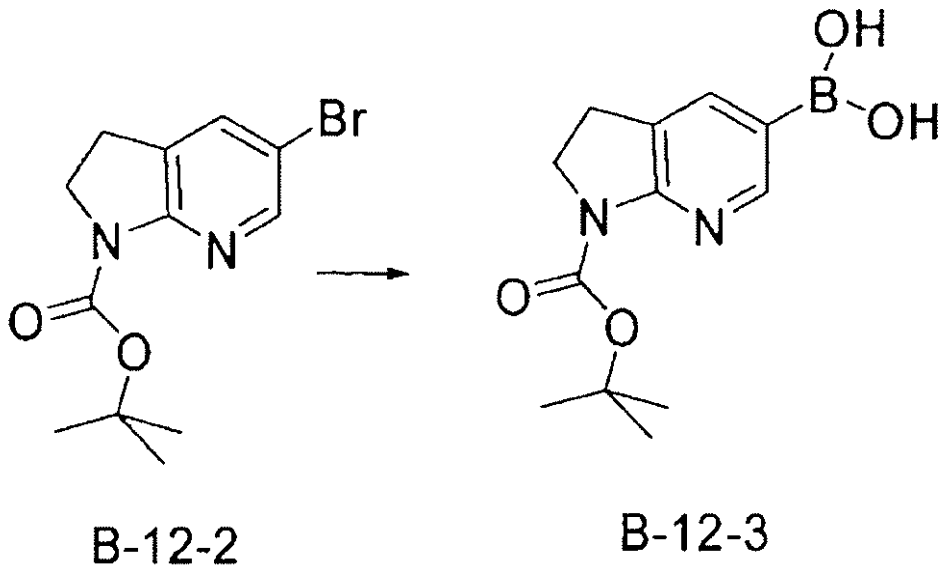
40

【0360】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルボロン酸(B-12-3)の調製

【0361】

【化 1 1 0】



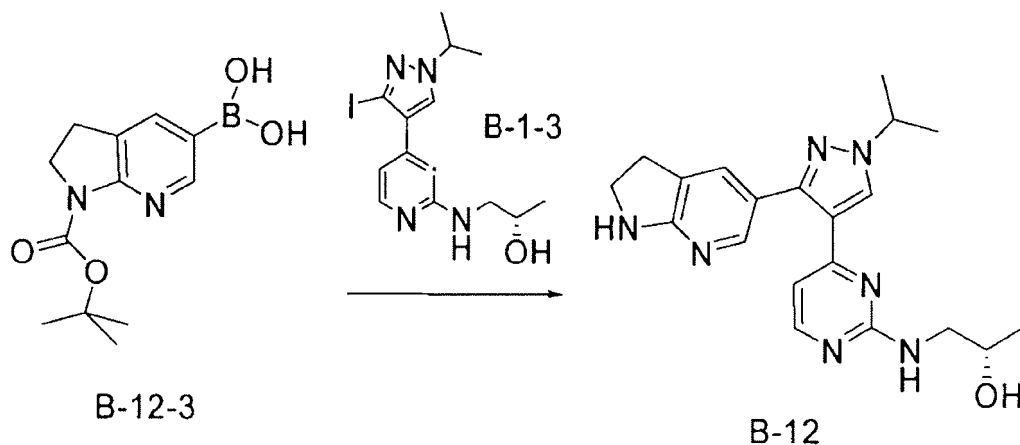
tert - ブチル 5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - カルボキシレート (B - 12 - 2) (725 mg、2.42 ミリモル) およびピス (ピナコラト) ジボロン (894 mg、3.52 ミリモル) の DMF 20 ml 中の混合物に、酢酸カリウム (691 mg、7.04 ミリモル) および [1 , 1 - ピス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン (1 : 1) 複合体 (34.3 mg、0.0469 ミリモル) を加えた。混合物を 100 のマイクロ波反応器中で 60 分間加熱した。LCMS により、反応が完了したことが示された。反応物を濾過し、濾液を高真空中に乾燥するまで濃縮した。残渣を EtOAc と飽和 NaCl 水溶液に分配した。水性層を EtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を、25 g シリカゲルカートリッジで、溶媒として DCM 中 1 ~ 4 % の MeOH を用いてクロマトグラフィー処理した。粗製の生成物を次のステップで使用した。

【 0 3 6 2】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (B - 12) の調製

【 0 3 6 3】

【化 1 1 1】



1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルボロン酸 (B - 12 - 3) (546 mg、2.07 ミリモル) および (2 S) - 1 - (4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イ

ル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール(400mg、1.03ミリモル)のDMF 10mL溶液に、[1,1 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)複合体(22.7mg、0.031ミリモル)および2Nの炭酸ナトリウム水溶液(1.55mL、3.10ミリモル)を加えた。混合物を窒素で5分間掃気し、次いで、マイクロ波中、100℃で1時間加熱した。LCMSにより、反応の完了が示された。反応物を濾過し、濾液を高真空下に残渣まで濃縮した。残渣をEtOAcと水に分配した。有機層を飽和NaCl水溶液で一度洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、残渣まで濃縮した。次いで、残渣を25gシリカゲルカートリッジに負荷した。初めに、DCM中50%のEtOAcで、次いで、1:3のMTBE:DCM中2~5%のMeOHで溶離すると、Boc保護された生成物が白色の固体として得られた。これを、DCM中でジオキサン中4NのHClで室温、窒素下に一晚処理し、続いて、溶媒を除去すると、茶色がかった残渣が得られた。この残渣をDCMに溶かし、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、次いで、15gシリカゲルカートリッジに負荷した。DCM中2~5%のMeOHで溶離すると、(2S) - 1 - (4 - (3 - (2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール(B-12)が白色の泡(125mg)として得られた。

【0364】

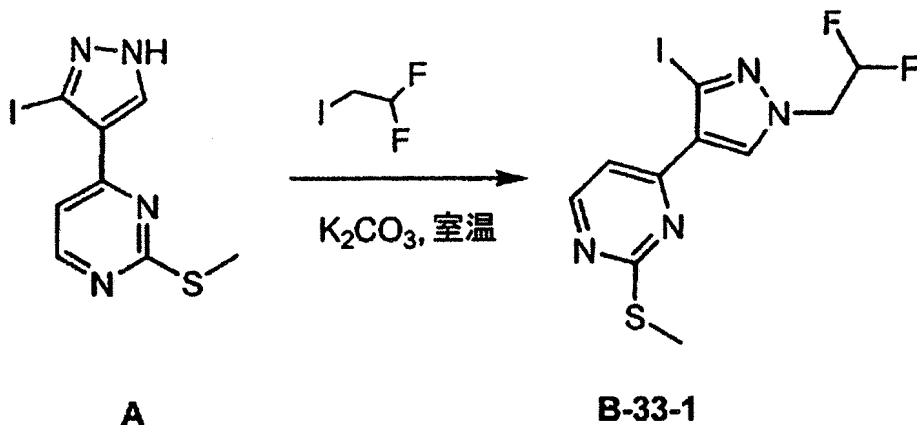
(実施例B-33)

3 - ({ 4 - [1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ)プロパニトリルの調製

4 - (1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 3 - ヨード - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン(B-33-1)の調製

【0365】

【化112】



中間体A(83g、0.26mol)のDMF(600mL)溶液に、K₂CO₃(58g、0.417mol)および1,1 - ジフルオロ - 2 - ヨード - エタン(60g、0.313mol)を加えた。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。TLC(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)により、反応が完了したことが示された。混合物を濃縮し、固体をCH₂Cl₂(500mL)で希釈した。スラリーを濾過し、濾液を濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、分取SFCを介して精製すると、化合物B-33-1(41.1g、41.3%)が白色の固体として得られた。

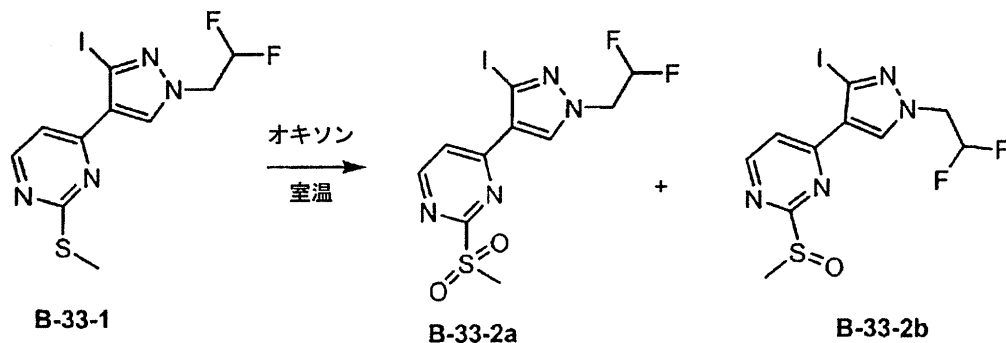
【0366】

4 - (1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 3 - ヨード - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルホニル)ピリミジンおよび/または4 - (1 - (2,2 - ジフルオ

ロエチル) - 3 - ヨード - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (メチルスルフィニル)ピリミジンの調製

【0367】

【化113】



10

化合物 B - 33 - 1 (41.1 g、0.107 mol) の THF (360 mL) 溶液に、オキシソ (81.2 g、0.132 mol) の H₂O (200 mL) 溶液を加えた。次いで、混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) により、反応が完了したことが示された。混合物を約 1/2 に濃縮した。混合物を CH₂Cl₂ (600 mL) で抽出した。有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、スルホンおよびスルホキシドの混合物 (HPLC により決定すると 7 : 3) (38.6 g、88.2%) が黄色の固体として得られた。

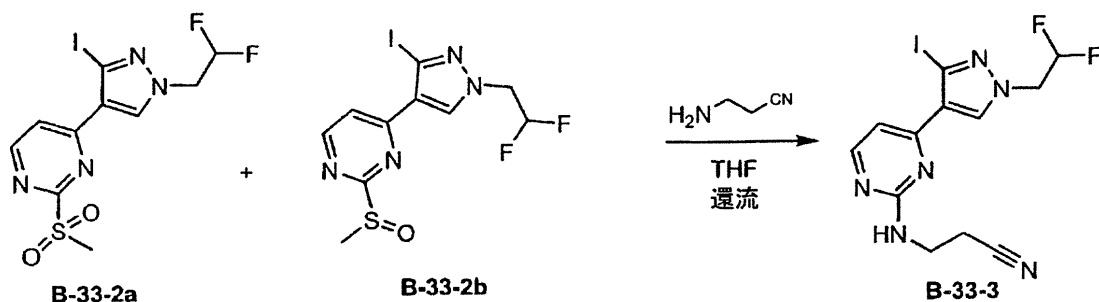
20

【0368】

3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - ヨード - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパニトリル (B - 33 - 3) の調製

【0369】

【化114】



30

スルホンおよびスルホキシド (16 g、0.039 mol) の THF (250 mL) 中の混合物に、3 - アミノ - プロピオニトリル (16 g、0.23 mol) を加えた。次いで、混合物を 80 °C で 2 日間攪拌した。TLC (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) により、反応が完了していないことが示された。混合物をこの温度でさらに 1 日間攪拌した。混合物を乾燥するまで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ : MeOH = 80 : 1) により精製すると、B - 33 - 3 (9.8 g、61.5%) が白色の固体として得られた。

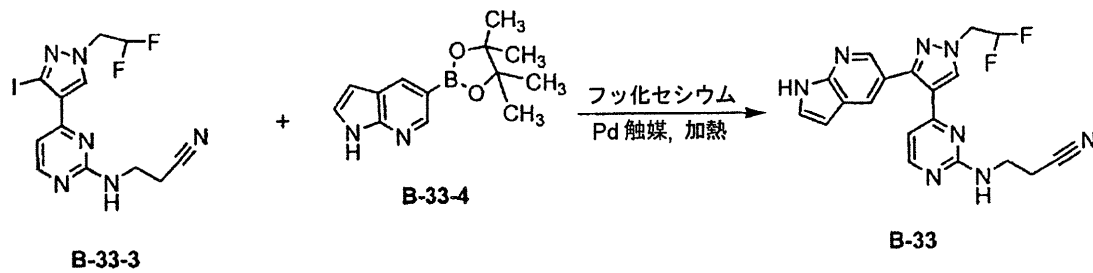
40

【0370】

3 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパニトリル (B - 33) の調製

【0371】

【化 1 1 5】



5 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンから知られている文献方法に従って調製された 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン B - 33 - 4 (145 mg、0.594 mmol)、3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル (200 mg、0.495 mmol) およびフッ化セシウム (1 M の水溶液 1.48 mL) の DME 3 mL 中の混合物を、窒素気泡を用いて 5 分間脱酸素化し、次いで、[1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) のジクロロメタンとの 1 : 1 複合体 (41 mg、0.05 mmol) を加えた。次いで、混合物をマイクロ波反応器中、80 で 2.5 時間加熱した。反応を脱ガスし、新たな触媒 (20 mg) を加えた。混合物をマイクロ波中、80 でさらに 4 時間加熱した。生じた暗色の混合物を酢酸エチルとブラインに分配した。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、最小量まで減らした。残渣をシリカゲルで、tert - ブチルメチルエーテルおよびジクロロメタン (1 : 1) の混合物中 0 ~ 8 % のメタノール (10 % の水酸化アンモニウムを含有) の勾配を使用して精製すると、所望の生成物が淡オレンジ色の固体として得られた。この物質を tert - ブチルメチルエーテルで 2 回摩砕すると、分析によると純粋な 3 - ({ 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) プロパンニトリル 82 mg (42 %) がオフホワイト色の固体として得られた。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) ppm 9.73 (br. s., 1 H), 8.37 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 6.54 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=3.54, 2.02 Hz, 1 H), 6.30 (tt, J=55.04, 3.82 Hz, 1 H), 5.91 (br. t, J=6.82 Hz, 1 H), 4.62 (td, J=14.65, 3.79 Hz, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.40 (br. s., 2 H).

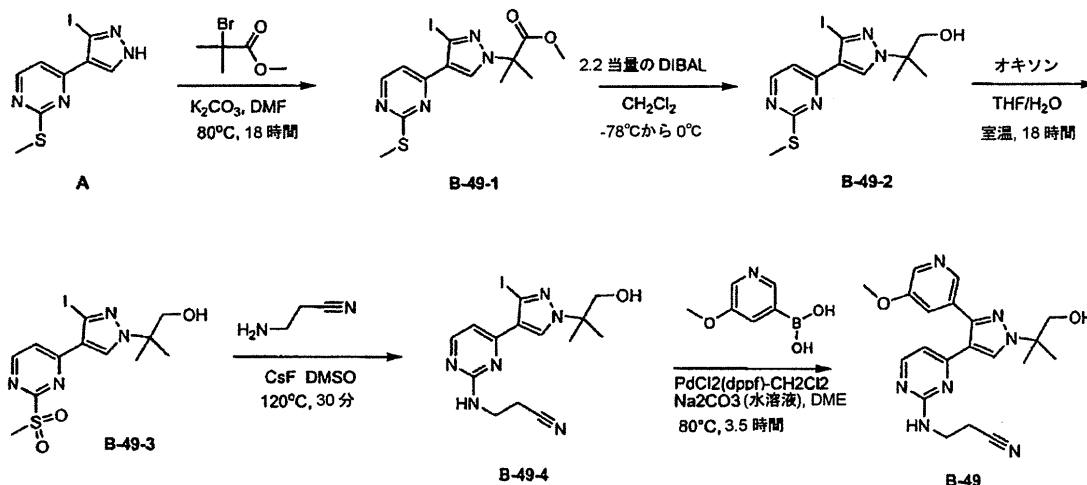
【 0 3 7 2 】

(実施例 B - 49)

3 - (4 - (1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) プロパンニトリルの調製

【 0 3 7 3 】

【化 1 1 6】



10

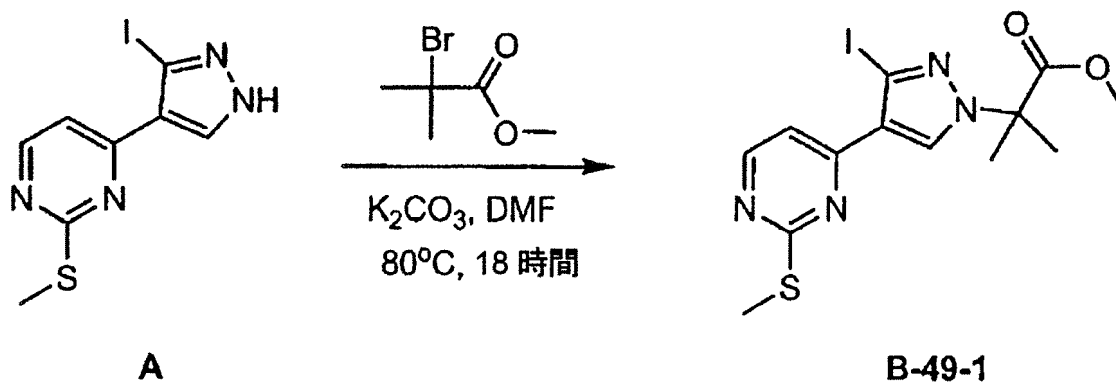
【 0 3 7 4】

メチル 2 - (3 - ヨード - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノエート (B - 4 9 - 1) の調製

【 0 3 7 5】

【化 1 1 7】

20



30

化合物 A (6 0 g 、 0 . 1 9 m o l) およびメチル 2 - ブロモ - 2 - メチルプロパノエート (1 0 2 g 、 0 . 5 7 m o l) の DMF (4 0 0 m L) 中の混合物に、新たに摩砕した炭酸カリウム (6 5 g 、 0 . 4 7 m o l) を 1 回で加えた。反応混合物を 8 0 で 1 8 時間攪拌した。LC - MS により、反応が完了したことが示された。反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル (1 2 0 0 m L) とブライン (3 0 0 m L) に分配した。水性層を EtOAc (2 x 5 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、溶離剤として石油エーテル中 5 ~ 3 0 % の EtOAc を使用して精製すると、化合物 B - 4 9 - 1 (6 2 g 、 7 8 %) がシロップとして得られ、これは、放置すると固化した。

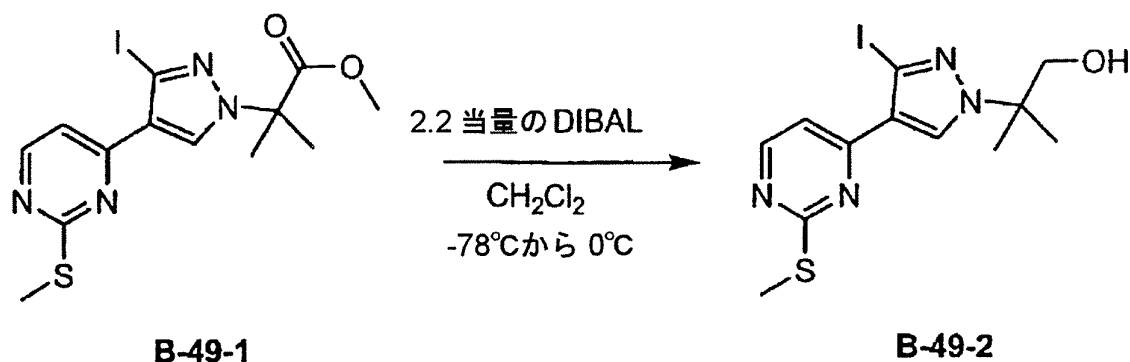
40

【 0 3 7 6】

2 - (3 - ヨード - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (B - 4 9 - 2) の調製

【 0 3 7 7】

【化 1 1 8】



10

化合物 B - 49 - 1 (48 g、0.11 mol) の無水 CH_2Cl_2 (1800 mL) 溶液に - 78 で、DIBAL 溶液 (256 mL、1 M) をシリンジを介して滴加した。混合物を - 78 から 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH (80 mL) を加えることによりクエンチし、次いで、混合物を飽和 Rochelle 塩水溶液および CH_2Cl_2 で希釈した。生じた懸濁液を、層が分離するまで激しく攪拌した。水性層をジクロロメタン (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して黄色のオイル 70 g にした。オイルをシリカゲルクロマトグラフィーにより、DCM 中 0 ~ 40 % のエーテルを溶離剤として使用して精製すると、化合物 B - 49 - 2 (20 g、45 %) が白色の固体として得られた。

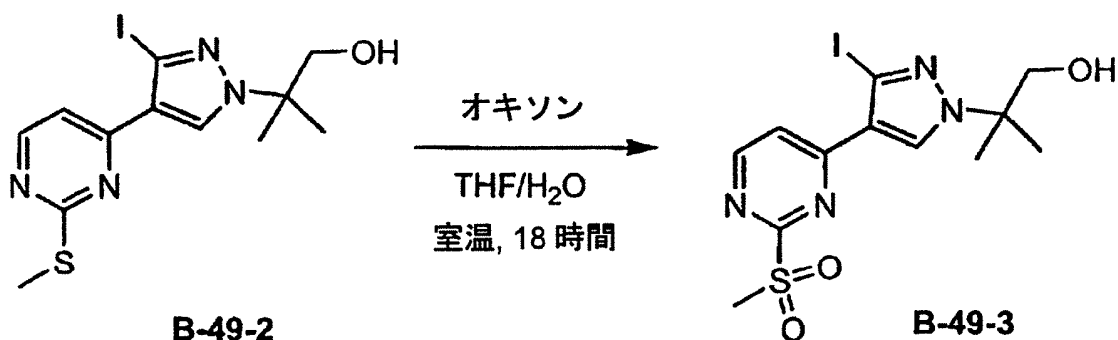
20

【 0 3 7 8】

2 - (3 - ヨード - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール (B - 49 - 3) の調製

【 0 3 7 9】

【化 1 1 9】



30

化合物 B - 49 - 3 (20 g、51 mmol) およびオキシソ (61.5 g、0.10 mol) の THF (300 mL) および水 (300 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を EtOAc (2 L) とブライン (600 mL) に分配した。水性層を EtOAc (1 L \times 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をショートカラムクロマトグラフィーにより、0 ~ 50 % エーテル / DCM を溶離剤として使用して精製すると、生成物 B - 49 - 3 (15 g、74 %) が白色の固体として得られた。

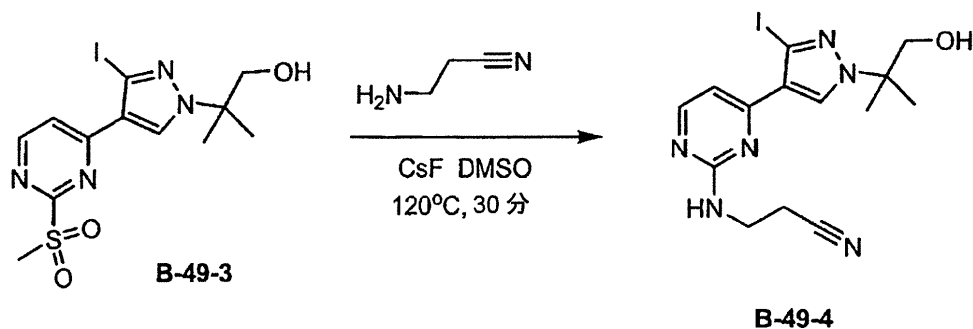
40

【 0 3 8 0】

3 - (4 - (1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル (B - 49 - 4) の調製

【 0 3 8 1】

【化 120】



10

マイクロ波反応器に、スルホン B - 49 - 3 (6 g、14.3 mmol、5 バッチで)、3 - アミノプロパンニトリル (3.0 g、42.9 mmol) および CsF (2.39 g、15.7 mmol) を DMSO (60 mL) 中で装入した。生じた溶液にマイクロ波照射を 120 で 30 分間かけた。反応混合物を室温に冷却した。混合物を EtOAc (600 mL) とブライン (100 mL × 3) に分配した。層を分離し、水性層を EtOAc (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残渣をショートカラムクロマトグラフィーにより、石油エーテル中 0 ~ 50 % の EtOAc を溶離剤として使用して精製し、さらに、分取 HPLC により精製すると、生成物 B - 49 - 4 (3.055 g、55 %) が茶色の泡状の固体として得られた。

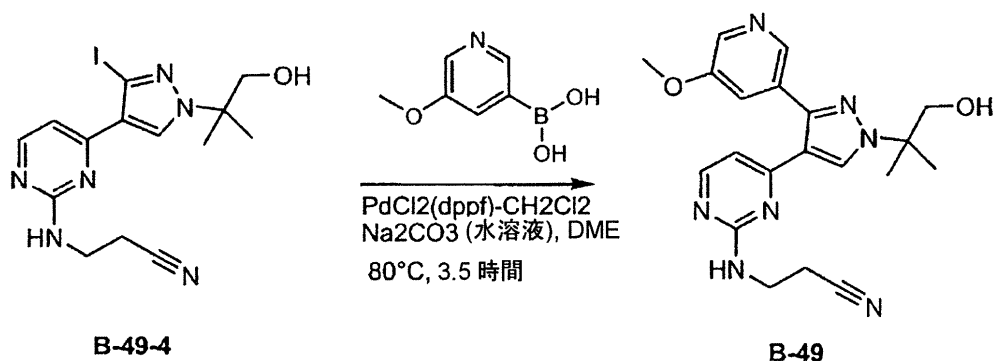
20

【0382】

3 - (4 - (1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル (B - 49) の調製

【0383】

【化 121】



30

DME (3.7 mL) に溶かしたヨード B - 49 - 4 (156.2 mg、0.374 mmol) および 5 - メトキシピリジン - 3 - ボロン酸 (122.1 mg、0.798 mmol) の溶液を溶媒が沸騰し始めるまで排気により脱ガスし、続いてアルゴンパージした (3 サイクル)。2.0 M の炭酸ナトリウム水溶液 1.5 mL および [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン複合体 25.5 mg (0.035 mmol) を加え、さらに 3 サイクルで脱ガスした。80 の油浴で 3.5 時間加熱し、次いで、室温に一晩冷却した。反応混合物を酢酸エチル 25 mL と脱イオン水 10 mL に分配した。水性層を酢酸エチル 15 mL で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル中 0 ~ 20 % の [エタノール + 5 % 濃水酸化アンモニウム] で溶離して精製した。生成物を凍結乾燥させると、B - 49 (128.4 mg、84 %) が淡ピンク色の固体として得られた。

40

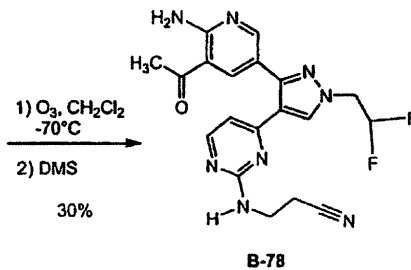
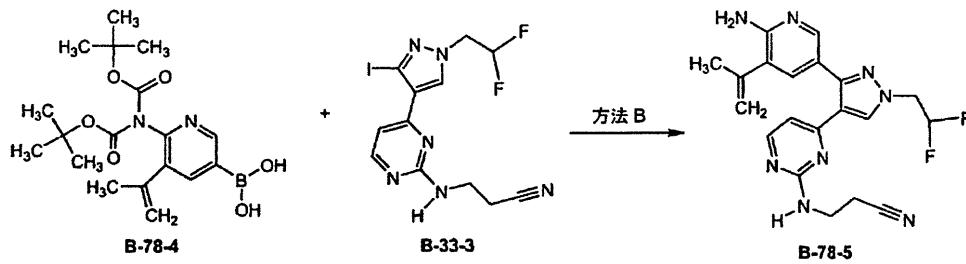
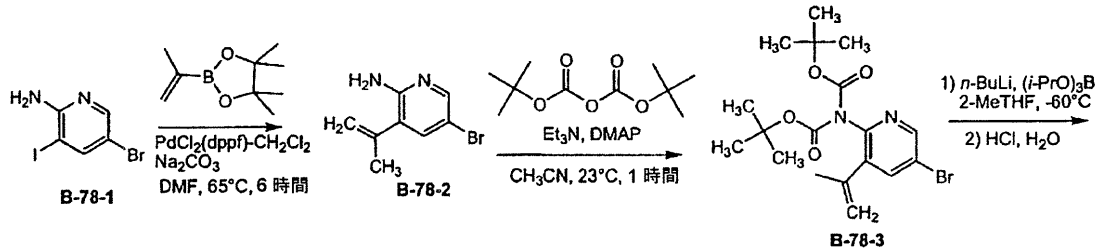
50

【 0 3 8 4 】

3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル (B - 7 8) の調製

【 0 3 8 5 】

【 化 1 2 2 】

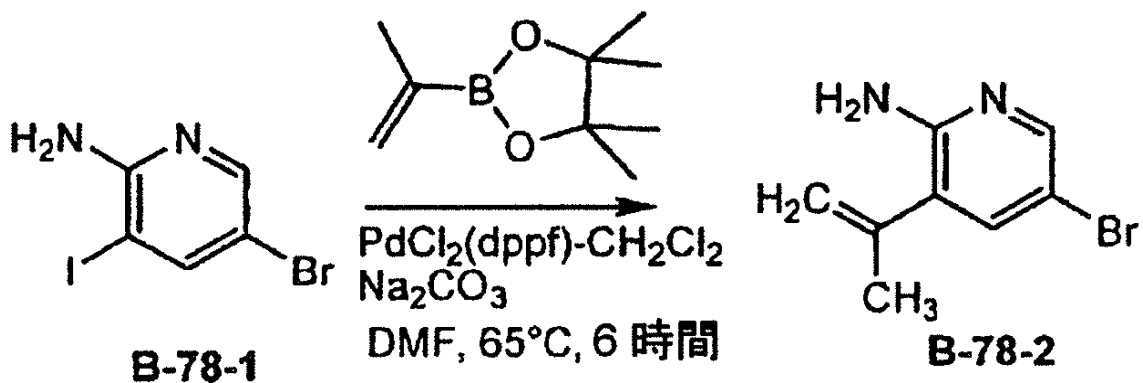


【 0 3 8 6 】

5 - プロモ - 3 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (B - 7 8 - 2) の調製

【 0 3 8 7 】

【 化 1 2 3 】



2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ヨードピリジン B - 7 8 - 1 (4 . 7 5 g 、 1 5 . 9 m m o l) 、 イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (3 . 2 8 m L 、 2 . 9 4 g 、 1 7 . 5 m m o l) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - パラジウム (I I) ジクロリドジクロロメタン複合体 (1 : 1) (2 9 5 m g 、 0 . 4 0 3 m

mol) のジメチルホルムアミド (48 mL) 中の溶液を 2.0 M の炭酸ナトリウム水溶液 24 mL で処理した。生じた二相混合物をアルゴン下に 65 °C の油浴中で 6 時間攪拌した。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル 200 mL および脱イオン水 75 mL で希釈し、次いで、吸引濾過して、多少の不溶性の黒色の沈澱物を除去した。分離の後に、水性層を酢酸エチル 100 mL で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して茶色のオイル 5.87 g にした。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶離) により精製すると、B-78-2 (2.5501 g、75.3 %) が黄褐色の固体として得られた。

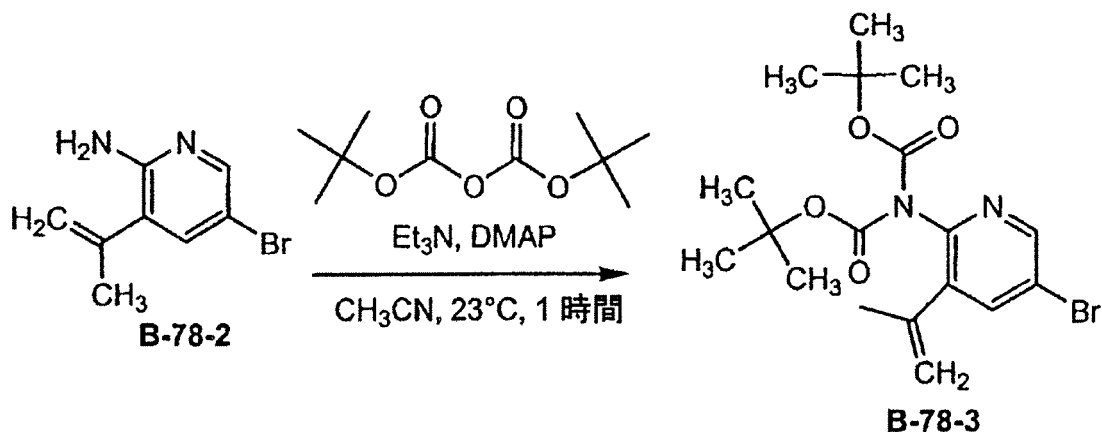
【0388】

B-78-3 の調製

10

【0389】

【化124】



20

化合物 B-78-2 (2.50 g、11.7 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (7.75 g、35.5 mmol)、トリエチルアミン (8.3 mL、60 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (391 mg、3.1 mmol) のアセトニトリル (59 mL) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、次いで、残渣を酢酸エチル 100 mL と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 25 mL に分配した。水性層を酢酸エチル 30 mL で逆抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オレンジ色のゲル 5.38 g にした。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 40 % の酢酸エチルの勾配で溶離) により精製すると、化合物 B-78-3 (4.22 g、87 %) が無色のオイルとして得られた。

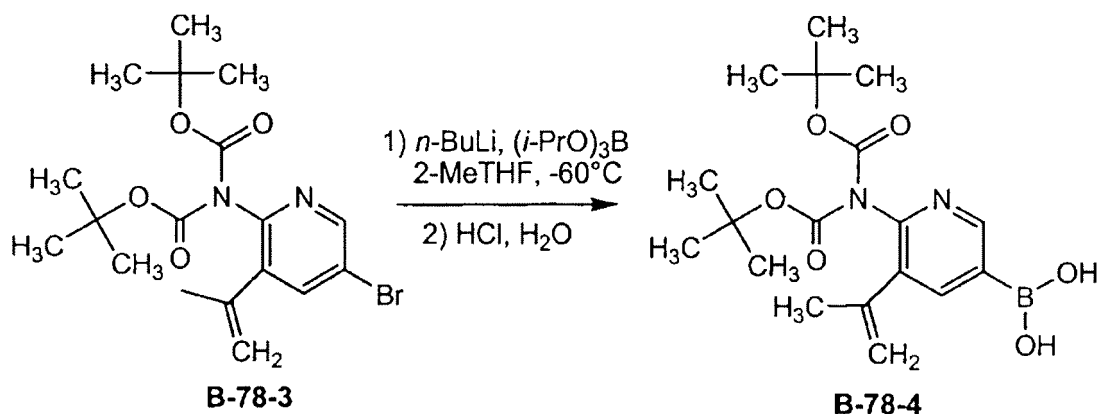
30

【0390】

B-78-4 の調製

【0391】

【化125】



40

B-78-3 (4.15 g、10.0 mmol) およびホウ酸トリイソプロピル (5.0

50

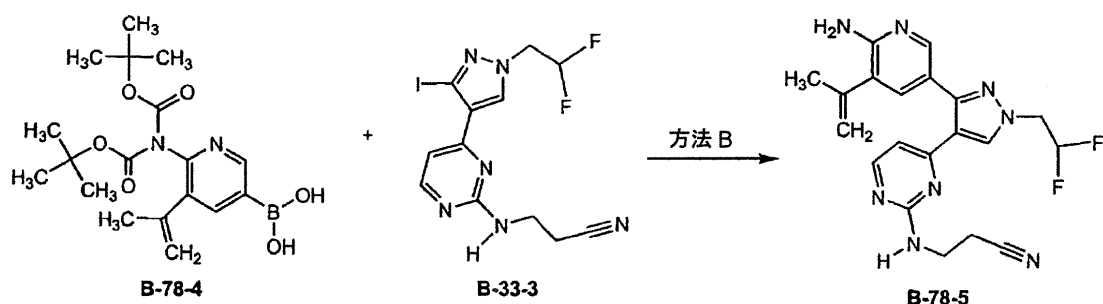
8 mL、4.8 g、25 mmol) の 2 - メチルトetraヒドロフラン (67 mL) 溶液を -70 (内部温度) に冷却した。これに、ヘキサン中 1.6 M の n - ブチルリチウム溶液 16 mL (25.6 mmol) を 4 分にわたって滴加した。 -70 で 30 分間攪拌した後に、脱イオン水 25 mL を加え、混合物を室温に加熱した。揮発性物質を真空除去し、水性残渣をジエチルエーテル (2 × 30 mL) で抽出した。これらの抽出物を廃棄した。水性層を 6 N の HCl を用いて pH 2 に酸性化し、室温で一晩攪拌し、顆粒状の白色の沈澱物を形成させた。沈澱物を吸引濾過により集め、50 の真空炉中で 6 時間乾燥させると、ボロン酸 B - 78 - 4 (2.9348 g、62.2%) が白色の粉末として得られた。

【0392】

3 - (4 - (3 - (6 - アミノ - 5 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル (B - 78 - 5) の調製

【0393】

【化126】



ボロン酸 B - 78 - 4 (721.4 mg、1.88 mmol)、ヨージド B - 33 - 3 (576.0 mg、1.425 mmol) および [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド - ジクロロメタン複合体 (66.5 mg、0.091 mmol) の DME (14.2 mL) 溶液を 2.0 M の炭酸ナトリウム水溶液 (2.4 mL) で処理し、生じた二相混合物を 80 の油浴中で 15 時間加熱した。室温に冷却した後に、混合物を酢酸エチル (50 mL) と脱イオン水 (25 mL) に分配した。水性層を酢酸エチル 25 mL で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで濃縮した。残渣をジクロロメタン (27 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、混合物を室温で 6.5 時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (50 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) に分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して茶色のタールにした。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル中 0 ~ 20% の [エタノール + 5% 濃水酸化アンモニウム] で溶離して精製すると、B - 78 - 5 (325.7 mg、56%) が淡茶色の泡として得られた。

【0394】

3 - (4 - (3 - (5 - アセチル - 6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパンニトリル (B - 78) の調製

【0395】

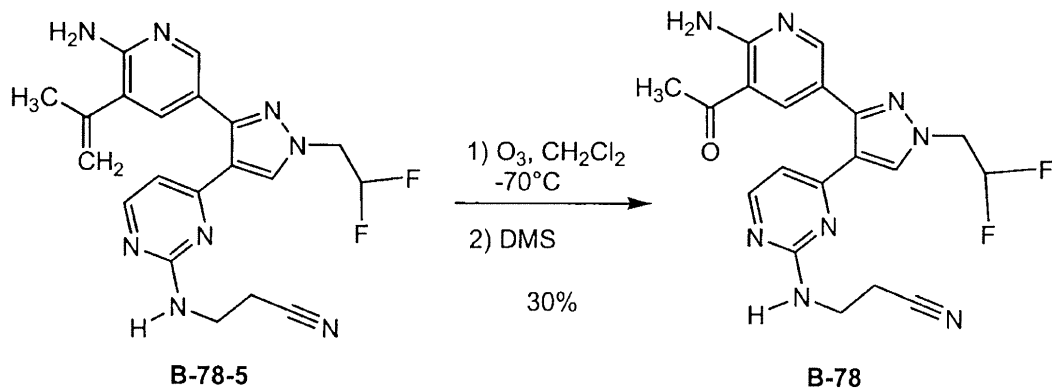
10

20

30

40

【化 1 2 7】



10

アルケン 6 (227.8 mg、0.555 mmol) のジクロロメタン (28 mL) 溶液を -70 に冷却し、溶液の色が茶色から鮮黄色に変化するの十分な時間、オゾンで 30 秒間処理した。溶液を窒素で 2 分間パージし、次いで、硫化ジメチル (0.50 mL、6.8 mmol) でクエンチした。冷却浴を外し、混合物を室温で 3 時間攪拌した。溶液を乾燥するまで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル中 0 ~ 20 % の [EtOH + 5% NH₄OH] で溶離して精製した。ケトン B-78 (63.4 mg、28%) が黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.57 (s, 3 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 3.56 - 3.74 (m, 2 H) 4.55 (td, J=13.45, 4.17 Hz, 2 H) 5.54 (t, J=5.05 Hz, 1 H) 6.21 (tt, J=55.29, 4.20 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.05 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=2.27 Hz, 1 H).

20

【0396】

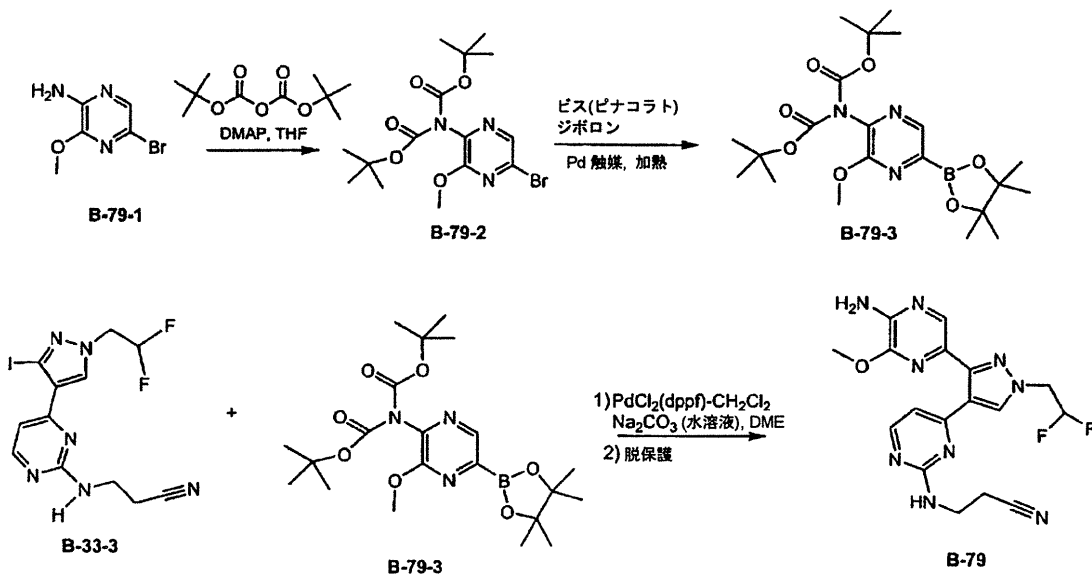
(実施例 B-79)

3 - { 4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - プロピオニトリルの調製

【0397】

【化 1 2 8】

30



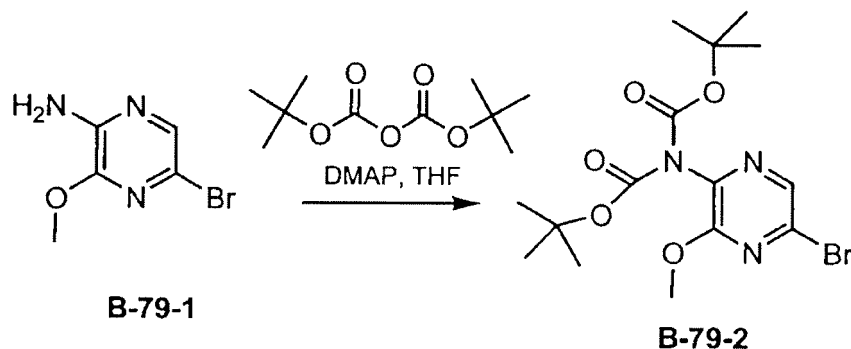
40

【0398】

B-79-2 の調製:

【0399】

【化 1 2 9】



10

5 - ブロモ - 3 - メトキシピラジン - 2 - アミン (4 . 5 0 g 、 1 9 . 8 m m o l) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (1 . 2 4 g 、 1 0 . 1 m m o l) の T H F 7 0 m l 溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (1 0 . 4 g 、 4 7 . 6 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 5 . 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を 3 : 1 のヘキサン / EtOAc で溶離するシリカゲルフラッシュカラムにかけると、B - 7 9 - 2 が白色の固体 (5 . 4 0 3 g 、 6 7 %) として得られた。

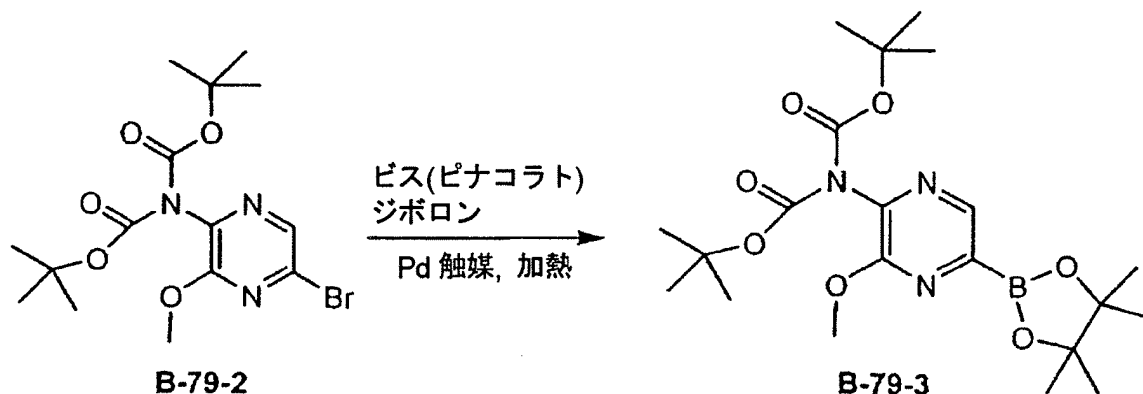
【 0 4 0 0 】

ジ - tert - ブチル [3 - メトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] イミドジカーボネート (B - 7 9 - 3) の調製：

20

【 0 4 0 1 】

【化 1 3 0】



30

ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 1 2 g 、 4 . 4 m m o l) 、ジ - tert - ブチル (5 - ブロモ - 3 - メトキシピラジン - 2 - イル) イミドジカーボネート B - 7 9 - 2 (1 . 6 2 g 、 4 m m o l) および酢酸カリウム (1 . 2 g 、 1 2 m m o l) のトルエン (4 0 m l) 中の混合物を窒素バブラーで数分間脱酸素化し、その後、1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリドジクロメタン複合体 (7 8 m g 、 0 . 0 9 6 m m o l) を加えた。次いで、混合物を 5 0 の油浴中で 4 日間加熱した。L C M S により、反応が完了したことが示された。混合物を濾過し、濾液を最小量まで減らした。残渣 B - 7 9 - 3 を、定量と仮定して、精製することなく次のステップにそのまま持ち越した。

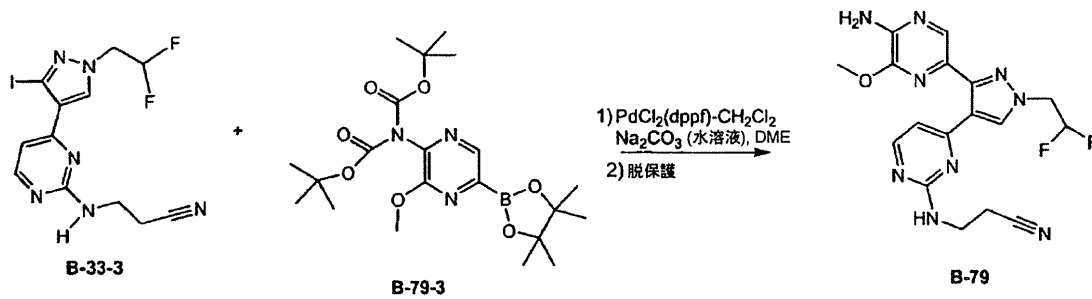
40

【 0 4 0 2 】

3 - { 4 - [3 - (5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - プロピオニトリル (B - 7 9) の調製

【 0 4 0 3 】

【化 1 3 1】



10

粗製のジ - tert - ブチル [3 - メトキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル] イミドジカーボネート B - 79 - 3 (0 . 6 mmol) のジメトキシエタン (2 . 5 mL) 溶液に、3 - { 4 - [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 3 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - プロピオニトリル B - 33 - 3 (150 mg、0 . 37 mmol) およびフッ化セシウム (1 M の水溶液 1 . 1 mL、1 . 1 mmol) を加えた。生じた混合物を窒素パプラーで 5 分間脱酸素化し、次いで、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリドジクロロメタン複合体 (15 mg、0 . 019 mmol) を加えた。次いで、混合物を 80 の油浴中で 20 時間加熱した。LCMS により、ヨードが完全に消費されたことが示された。混合物を酢酸エチルと水に分配した。水性層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣をジメトキシエタン (3 mL) に入れ、次いで、マイクロ波中、170 で 25 分間加熱して、tert - ブトキシカルボニル基を加熱分解した。生じた暗色の混合物を 0 . 45 μ のフィルターで濾過し、濾液を最小量に減らした。残渣を HPLC により精製すると、所望のフラクションを凍結乾燥させた後に、B - 79 59 mg (37 %) がフワフワとした白色の固体として得られた。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) ppm 8.17 (s, 1 H), 8.15 (d, J=5.05 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 6.72

20

(d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.27 (tt, J=54.98, 3.76 Hz, 1 H), 5.91 (br. t, J=5.18 Hz, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H), 4.59 (td, J=14.65, 3.79 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.55 (q, J=6.23 Hz, 2 H), 2.64 (t, J=6.44 Hz, 2 H)

30

【 0 4 0 4 】

(実施例 C - 1)

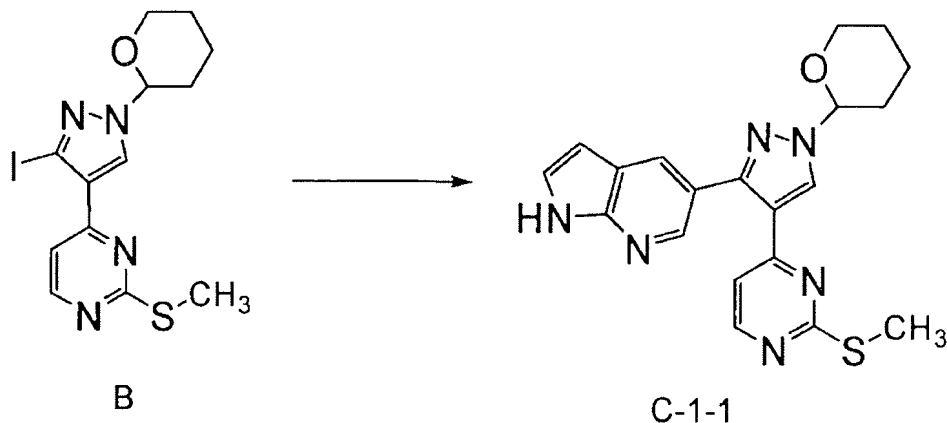
[4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリルの調製

5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 1) の調製

【 0 4 0 5 】

40

【化 1 3 2】



10

4 - [3 - ヨード - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン B (1 . 3 3 g 、 3 . 3 m m o l) および 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 g 、 4 . 1 m m o l) の DMF (3 0 m L) 溶液に、炭酸ナトリウムの 2 M 溶液 (2 m L) を加えた。加えると、炭酸ナトリウムが溶液から出てくるようであった。混合物を窒素バブラーで数分間脱酸素化した。パラジウム触媒を加え、窒素気泡導入を数分間継続して、その後、バブラーを外した。混合物を 8 5 で 1 8 時間加熱した。LCMS により、生成物への完全な変換が示される。混合物を飽和 NaCl 水溶液に滴加し、生じた固体を濾過により集め、水ですすいだ。固体をメタノール / ジクロロメタン (1 : 9) に溶かし、MgSO₄ 上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣をシリカゲルのショートカラムで、ジクロロメタン中 0 ~ 5 0 % の酢酸エチルの勾配を溶離剤として使用して精製すると、5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 1) (0 . 8 9 g 、 6 9 %) が黄色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.73 (br. s., 1 H), 8 . 69 (s, 1 H), 8.43 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.51 (t, J=3.03 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J=3.28, 1.77 Hz, 1 H), 5.53 (dd, J=9.85, 2.27 Hz, 1 H), 4.00 (br. d, J=13.39 Hz, 1 H), 3.61 - 3.76 (br. m, 1 H), 2.10 - 2.24 (br. m, 4 H), 1.91 - 2.06 (br. m, 2 H), 1.65 - 1.80 (br. m, 1 H), 1.50 - 1.63 (br. m, 2 H).

20

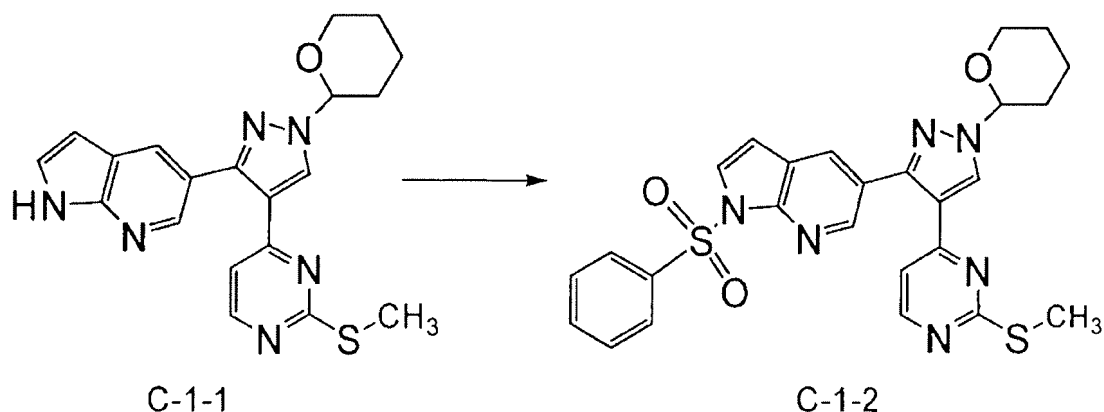
30

【 0 4 0 6 】

1 - ベンゼンスルホニル - 5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 2) の調製

【 0 4 0 7 】

【化 1 3 3】



10

5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 1) (8 7 0 m g 、 2 . 2 2 m m o l) の D M F (1 0 m L) 溶液に 2 5 で、水素化ナトリウム (オイル中 6 0 % の分散液、1 3 3 m g 、 3 . 3 2 m m o l) を加えた。ガスの発生が止むまで、生じた懸濁液を周囲温度で数分間攪拌した。塩化ベンゼンスルホニル (0 . 4 m L 、 3 . 1 3 m m o l) を加えると、混合物は濁った。周囲温度で 1 5 分間攪拌した後に、L C M S により、所望の生成物への完全な変換が示された。混合物を飽和 N a C l 水溶液 1 5 0 m l に徐々に加えた。生じた沈澱物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体をジクロロメタンに溶かし、M g S O ₄ 上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣をシリカゲルのショートカラムで、ジクロロメタン中 0 ~ 2 0 % の酢酸エチルの勾配を溶離剤として使用して精製すると、1 - ベンゼンスルホニル - 5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 2) (0 . 8 3 g 、 7 0 %) が黄色の泡として得られた。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm

20

8.77 (s, 1 H), 8.47 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 2 H), 7.95 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.68 - 7.77 (m, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.29 (d, J=5.05 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 5.52 (dd, J=9.85, 2.27 Hz, 1 H), 3.98 (br. d, J=11.87 Hz, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 2.07 - 2.23 (br. m, 1 H), 1.90 - 2.05 (br. m, 2 H), 1.66 - 1.77 (br. m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.50 - 1.61 (br. m, 2 H).

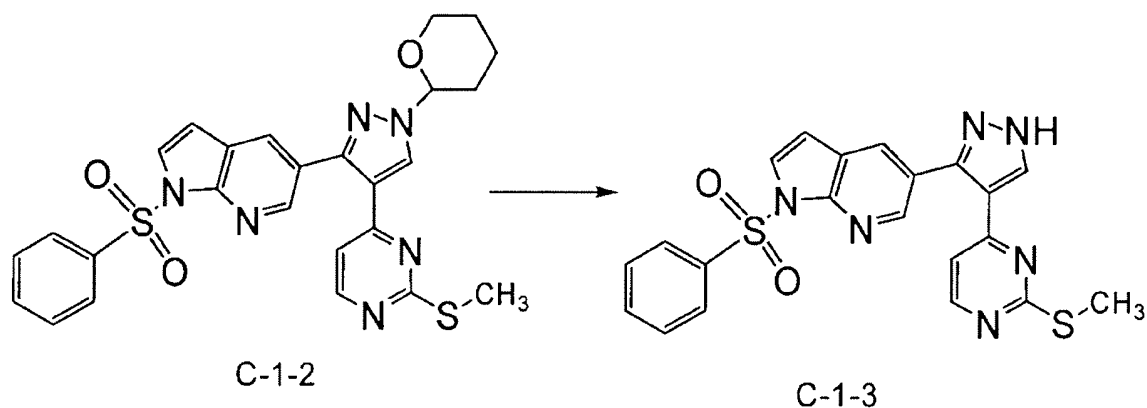
30

【 0 4 0 8 】

5 - { 4 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 3) の調製

【 0 4 0 9 】

【化 1 3 4】



10

1 - ベンゼンスルホニル - 5 - [4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 2) (7 5 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l) の M e O H (1 m L) 溶液に、H C l のジオキサン溶液 (約 4 N 、 0 . 1 m L) を加えた。周囲温度で 4 5 分間攪拌した後に、溶液をリン酸緩衝液 (p H 7 、 1 5 m L) に滴加した。生じた沈澱物を濾過により集め、水ですすぎ、空気乾燥させると、5 - { 4 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 3) (6 2 2 m g 、 9 8 %) が得られ、これを、さらに精製することなく持ち越した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) ppm 11.51 (br. s., 1 H), 8.47 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.05 Hz, 1 H), 8.23 (br. s., 1 H), 8.14 (d, J=7.58 Hz, 2 H), 8.10 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.45 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H).

20

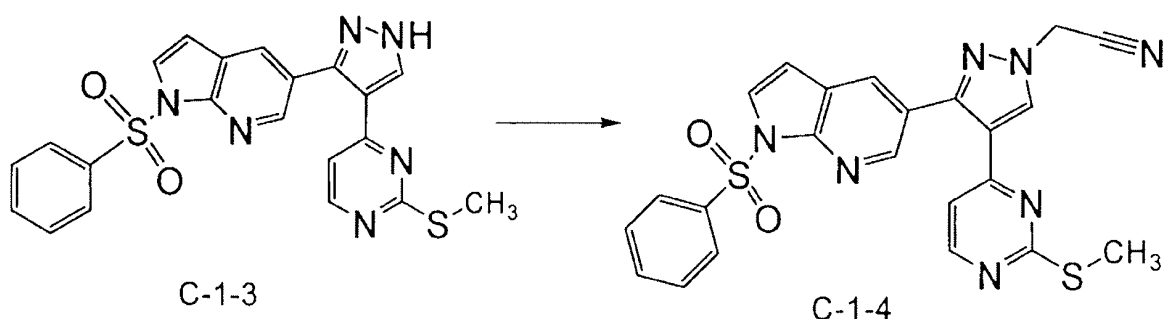
【 0 4 1 0 】

[3 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル (C - 1 - 4) の調製

30

【 0 4 1 1 】

【化 1 3 5】



40

5 - { 4 - [2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (C - 1 - 3) (6 3 8 m g 、 1 . 4 2 m m o l) およびプロモアセトニトリル (0 . 5 m L 、 7 m m o l) の D M F 溶液に、新たに摩砕した炭酸カリウム (2 5 4 m g 、 1 . 8 4 m m o l) を加えた。生じた懸濁液を 7 5 で 1 8 時間攪拌した。L C M S により、出発物質の完全な消費が示された。混合物を酢酸エチルと飽和 N a C l 水溶液に分配した。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で 2 回、飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣をシリカゲルで、ヘキサン中 2 5 から 1 0

50

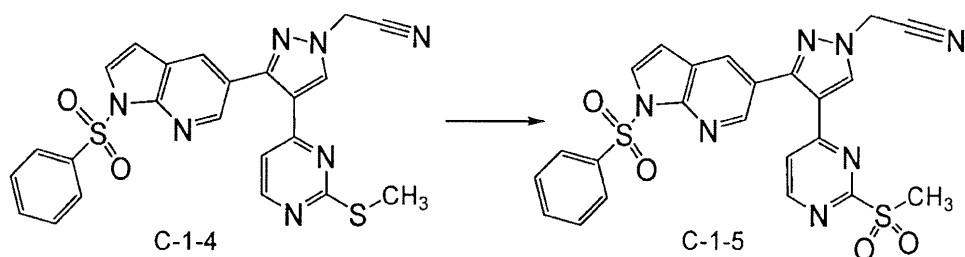
0%のメチル *tert*-ブチルの勾配を溶離剤として使用して精製すると、[3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル(C-1-4)(440mg、63%)がパリパリとした泡として得られた。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-*d*₃) ppm 8.46 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H), 8.09 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 7.57 (t, J=7.71 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 1.88 (s, 3 H).

【0412】

[3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル(C-1-5)の調製

【0413】

【化136】



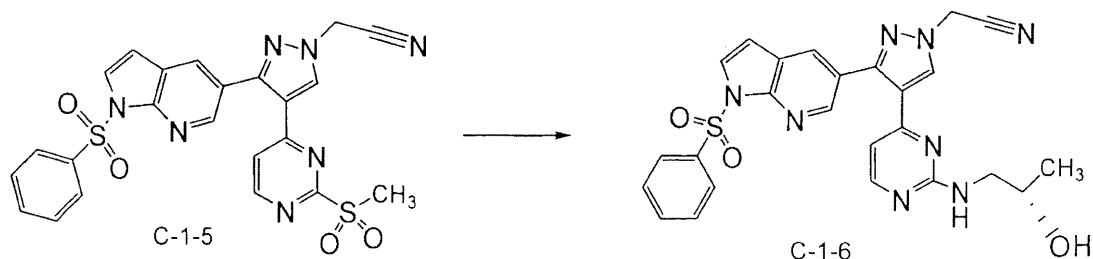
[3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル(C-1-4)(175mg、0.36mmol)のTHF(2mL)およびH₂O(2mL)中の溶液を0℃に冷却し、オキシソ(330mg、0.54mmol、1.5当量)を1回で加えた。生じた黄色のスラリーを0℃で10分間攪拌し、次いで、周囲温度で一晩攪拌した。生じた混合物を濾過し、固体を酢酸エチルおよび水ですすいだ。濾液を酢酸エチルと水に分配した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣をメチル *tert*-ブチルエーテルで摩砕し、固体を濾過により集めると、[3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-メタンスルホニル-ピリミジン-4-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル(C-1-5)(158mg、85%)が得られ、これを、さらに精製することなく持ち越した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-*d*₃) ppm 8.74 (d, J=5.56 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.18 (d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.12 - 8.17 (m, 2 H), 7.84 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.53 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.75 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 2.78 (s, 3 H).

【0414】

{3-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-[2-(S)-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ]-ピリミジン-4-イル}-ピラゾール-1-イル}-アセトニトリル(C-1-6)の調製

【0415】

【化 1 3 7】



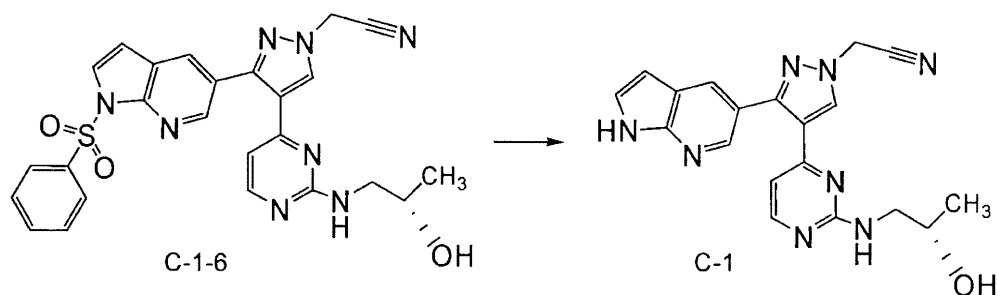
[3 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - (2 - メタンスルホニル - ピリミジン - 4 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル (C - 1 - 5) (3 1 0 m g , 0 . 6 m m o l) および (S) - (+) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール (1 3 4 m g , 1 . 8 m m o l) の T H F (5 m L) 中の混合物を 8 0 ° で 1 8 時間加熱した。混合物をシリカゲル上で濃縮し、次いで、シリカゲルで、ジクロロメタンおよび酢酸エチルの混合物 (1 : 1) 中 0 ~ 6 % のメタノール勾配を溶離剤として使用して精製すると、{ 3 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピラゾール - 1 - イル } - アセトニトリル (C - 1 - 6) 2 2 0 m g (7 2 %) がメチル tert - ブチルエーテルから泡として得られた。¹H NMR (400 MHz , アセトニトリル-d₃) ppm 8.52 (d , J=2.02 Hz , 1 H) , 8.20 (s , 1 H) , 8.07 - 8.17 (m , 4 H) , 7.81 (d , J=4.04 Hz , 1 H) , 7.63 - 7.73 (m , 1 H) , 7.52 - 7.60 (m , 2 H) , 6.75 (d , J=4.04 Hz , 1 H) , 6.53 (br. s. , 1 H) , 5.67 (br. t , J=4.93 Hz , 1 H) , 5.24 (s , 2 H) , 3.56 (br. s. , 1 H) , 2.64 - 3.28 (br. m , 3 H) , 0.74 (br. s. , 3 H) .

【 0 4 1 6 】

[4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル (C - 1) の調製

【 0 4 1 7 】

【化 1 3 8】



{ 3 - (1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - ピラゾール - 1 - イル } - アセトニトリル (C - 1 - 6) (1 4 5 m g , 0 . 2 8 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に - 4 0 ° で、水酸化ナトリウム (M e O H 中 1 0 m g / m L の溶液 1 . 1 m L , 0 . 2 8 m m o l) を加えた。混合物を 0 ° に徐々に加温した。2 時間後に、混合物を T H F 1 0 m L で希釈し、攪拌を 0 ° で 2 時間継続した。混合物を p H 7 のリン酸緩衝液と酢酸エチルに分配した。水性層を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、最小量に減らした。残渣を H P L C により精製すると、[4 - [2 - ((S) - 2 - ヒドロキシ - プロピルアミノ) - ピリミジン - 4 - イル] - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - ピラゾール - 1 - イル] - アセトニトリル (C - 1) が収率 2 3 % で得られた。¹H NMR (400 MHz , アセトニトリル-d₃) ppm 9.78 (br. s. , 1 H) ,

8.42 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05-8.14 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 6.42 - 6.56 (m, 2 H), 5.74 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.04 (br. s., 1 H), 0.95 (br. s., 3 H).

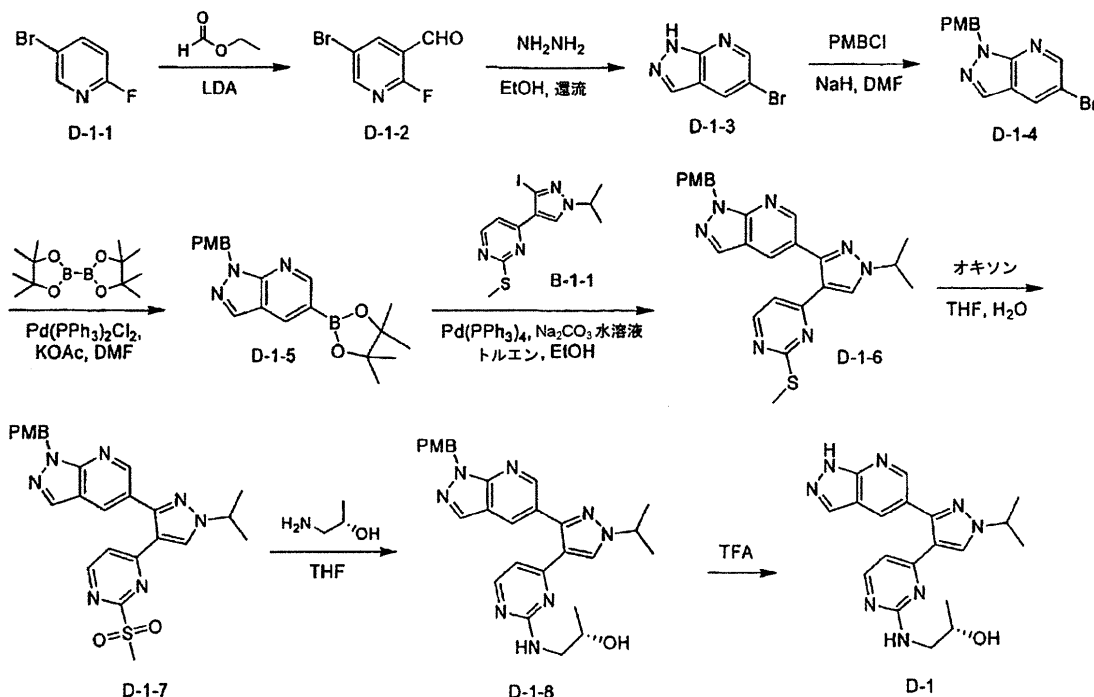
【 0 4 1 8 】

(実施例 D - 1)

(2 S) - 1 - (4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールの調製

【 0 4 1 9 】

【 化 1 3 9 】

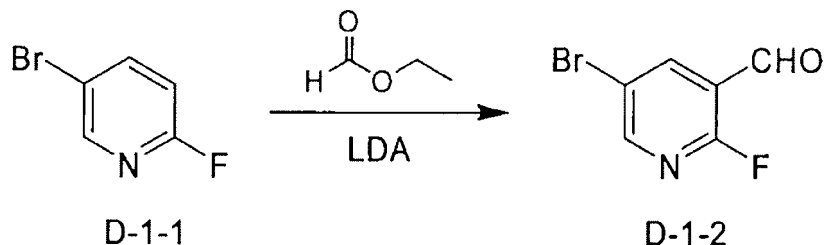


【 0 4 2 0 】

5 - ブロモ - 2 - フルオロニコチンアルデヒド (D - 1 - 2) の調製

【 0 4 2 1 】

【 化 1 4 0 】



ジイソプロピルアミン (17 mL、0.17 mol) の無水 THF (200 mL) 溶液に、ヘキサン中 2.5 M の n -BuLi (68 mL、0.17 mol) を 0 で N_2 雰囲気下に滴加した。添加の後に、生じた混合物を - 65 に冷却した。次いで、5 - ブロモ - 2 - フルオロピリジン (25 g、0.14 mol) の無水 THF (100 mL) 溶液を滴加した。生じた混合物を - 65 で 90 分間攪拌した。次いで、ギ酸エチル (15.6 g、0.21 mol) を混合物に滴加した。10 分間攪拌した後に、反応混合物を THF 中 10 % のクエン酸溶液 (100 mL) で - 65 でクエンチした。生じた混合物を室温に加熱し、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を分離し、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL \times 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真

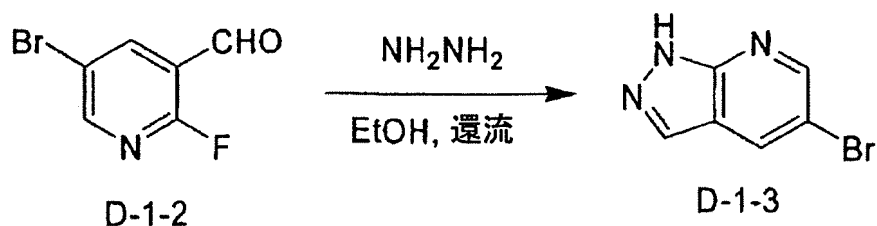
空濃縮すると、化合物 D - 1 - 2 (25 g、85%) が黄色の固体として得られた。

【0422】

5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 1 - 3) の調製

【0423】

【化141】



10

化合物 D - 1 - 2 (20 g、0.1 mol) および無水ヒドラジン (18 g、0.56 mol) のエタノール溶液を一晚還流加熱した。TLC (石油エーテル / EtOAc 2 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を約 50 mL の体積まで真空濃縮し、水 (500 mL) に注ぎ、生じた混合物を濾過した。ケーキを水 (50 mL × 3) およびエーテル (20 mL × 3) で洗浄し、次いで、真空乾燥させると、化合物 D - 1 - 3 (9.0 g、46%) が黄色の固体として得られた。

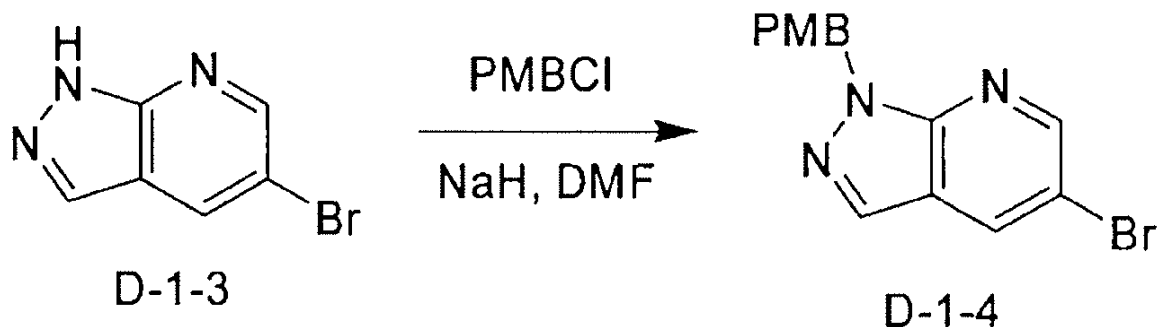
【0424】

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - ブロモ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 1 - 4) の調製

20

【0425】

【化142】



30

化合物 D - 1 - 3 (3.47 g、17.5 mmol) の無水 DMF (50 mL) 溶液に、NaH (77 mg、19.25 mmol) を 0 で少量ずつ加えた。添加の後に、生じた混合物を 0 で 30 分間攪拌した。次いで、PMBCl (3.29 g、21 mmol) を 0 で滴加した。生じた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 1 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を H₂O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (100 mL × 2) および飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc、50 : 1 から 4 : 1) により精製すると、純粋な化合物 D - 1 - 4 (4.3 g、収率 : 77.2%) が黄色の固体として得られた。

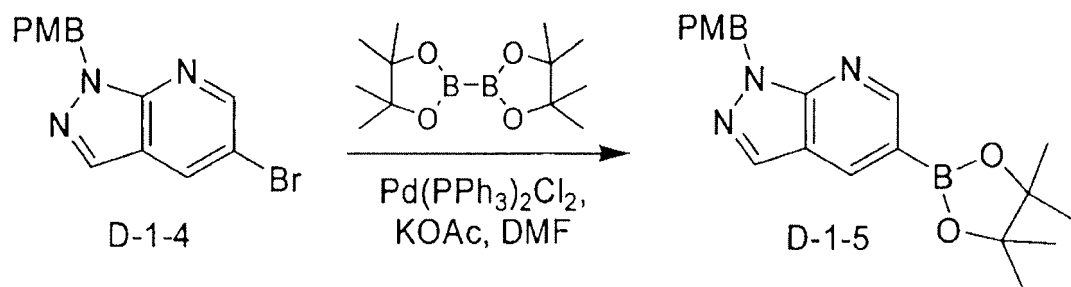
40

【0426】

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 1 - 5) の調製

【0427】

【化 1 4 3】



10

攪拌されている化合物 D - 1 - 4 (4 . 3 g 、 1 3 . 5 m m o l) の無水 D M F (8 0 m L) 溶液に、4 , 4 , 5 , 5 , 4 ' , 4 ' , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - [2 , 2 '] ピ [[1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル] (6 . 9 g 、 2 7 m m o l) 、 K O A c (3 . 9 g 、 4 0 . 5 m m o l) および P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (0 . 4 3 g 、 0 . 5 m m o l) を N ₂ 雰囲気下に加えた。生じた混合物を 8 0 ~ 9 0 ° で一晩加熱した。T L C (石油エーテル / E t O A c 4 : 1) により、化合物 3 9 の完全な消費が示された。反応混合物を H ₂ O (3 0 0 m L) に注ぎ、E t O A c (3 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を H ₂ O (3 0 0 m L × 2) および飽和 N a C l 水溶液 (3 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の D - 1 - 5 (8 g 、収率 : 1 0 0 %) が黒色のオイルとして得られ、これを何ら精製することなく、次のステップへそのまま使用した。

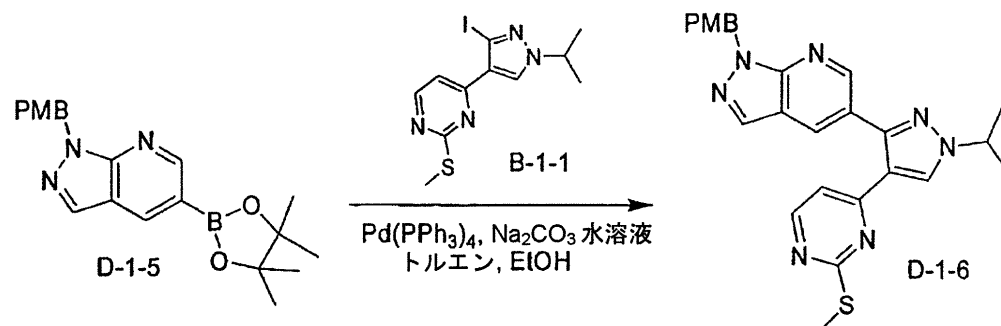
20

【 0 4 2 8 】

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 1 - 6) の調製

【 0 4 2 9 】

【化 1 4 4】



30

攪拌されている化合物 B - 1 - 1 (1 . 8 g 、 5 m m o l) のトルエン (6 0 m L) および E t O H (2 0 m L) 中の溶液に、化合物 D - 1 - 5 の粗製の混合物 (8 g 、 1 3 . 5 m m o l) 、 2 N の N a ₂ C O ₃ 水溶液 (7 . 5 m L) および P d (P P h ₃) ₄ (0 . 1 8 g 、 0 . 1 1 m m o l) を N ₂ 雰囲気下に加えた。生じた混合物を一晩還流加熱した。T L C (石油エーテル / E t O A c 2 : 1) により、化合物 7 の完全な消費が示された。反応混合物を H ₂ O (5 0 m L) および飽和 N a C l 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c 2 : 1) を介して精製すると、粗製の化合物 D - 1 - 6 が得られ、これを分取 H P L C を介して精製すると、純粋な化合物 D - 1 - 6 (5 6 0 m g 、収率 : 2 3 . 8 %) が黄色のオイルとして得られた。

40

【 0 4 3 0 】

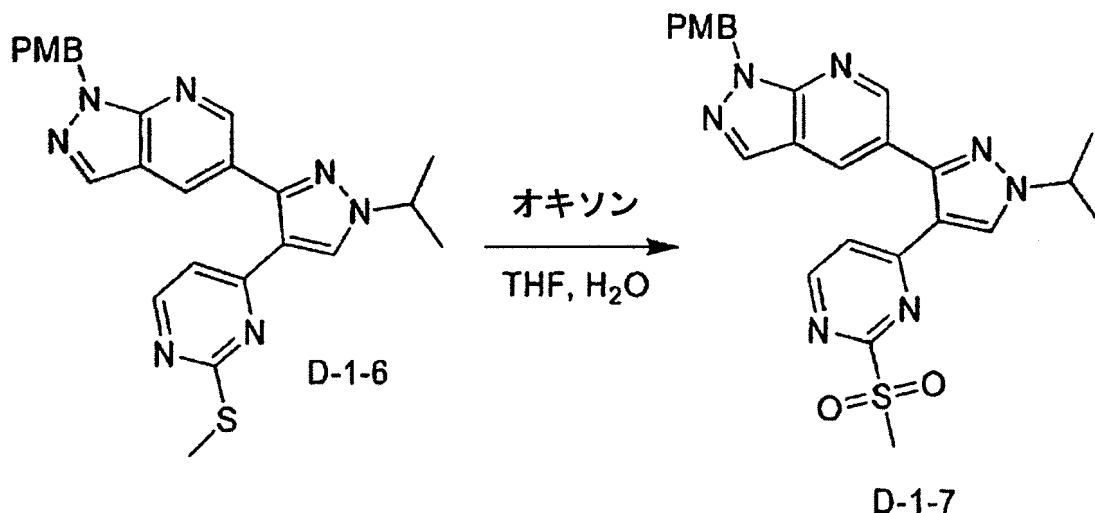
1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,

50

4 - b] ピリジン (D - 1 - 7) の調製

【 0 4 3 1 】

【 化 1 4 5 】



10

化合物 D - 1 - 6 (5 6 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l) およびオキシソ (1 . 1 g 、 1 . 7 9 m m o l) の T H F (1 0 m L) および H ₂ O (1 0 m L) 中の混合物を室温で 2 時間攪拌した。T L C (石油エーテル / E t O A c 2 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を真空濃縮した。H ₂ O (3 0 m L) を残渣に加え、混合物を E t O A c (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 N a C l 水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、化合物 D - 1 - 7 (6 0 0 m g 、 収率 : 1 0 0 %) が赤色のオイルとして得られた。

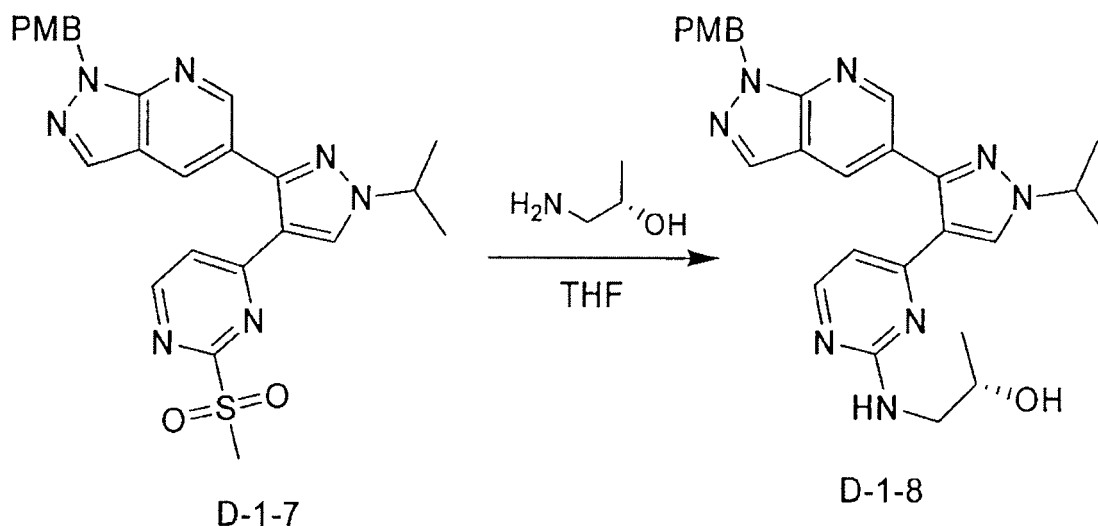
20

【 0 4 3 2 】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (D - 1 - 8) の調製

【 0 4 3 3 】

【 化 1 4 6 】



40

化合物 D - 1 - 7 (6 0 0 m g 、 1 . 2 m m o l) および (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (5 2 8 m g 、 7 . 1 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中の混合物を 2 日間還流加熱した。T L C (C H ₂ C l ₂ / M e O H 1 5 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。混合物を真空濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、E t O A c) を介して精製すると、化合物 D - 1 - 8 (4 6 0 m g 、 収率 : 7 7 . 4

50

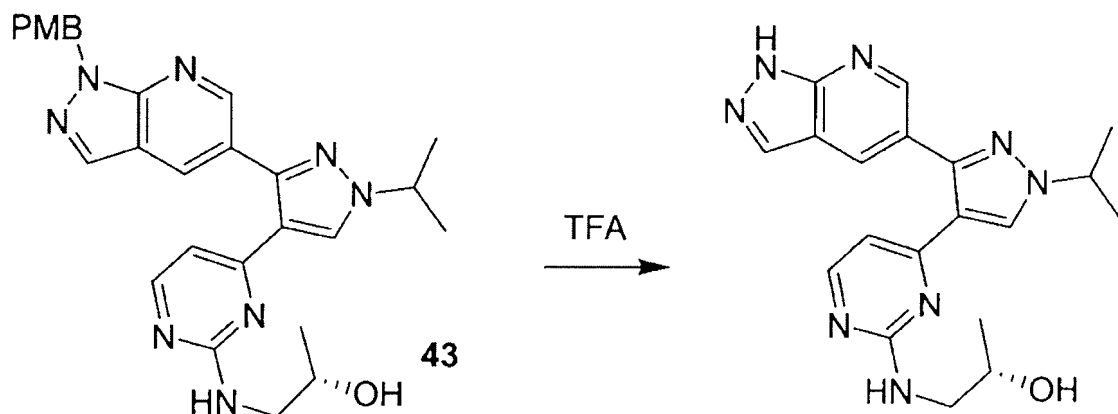
%) が黄色がかったオイルとして得られた。

【0434】

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(D-1)の調製

【0435】

【化147】



10

化合物D-1-8(460mg、0.92mmol)のTFA(20mL)溶液を室温で3日間攪拌した。TLC(CH₂Cl₂/MeOH 15:1)により、化合物D-1-8のほぼ半分が消費されたことが示された。反応混合物を真空濃縮した。飽和NaHCO₃(10mL)により、残渣をpH約8まで塩基性にし、EtOAc(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を分取HPLCを介して精製すると、D-1(130mg、収率:21.5%)が黄色の固体として得られた。

20

【0436】

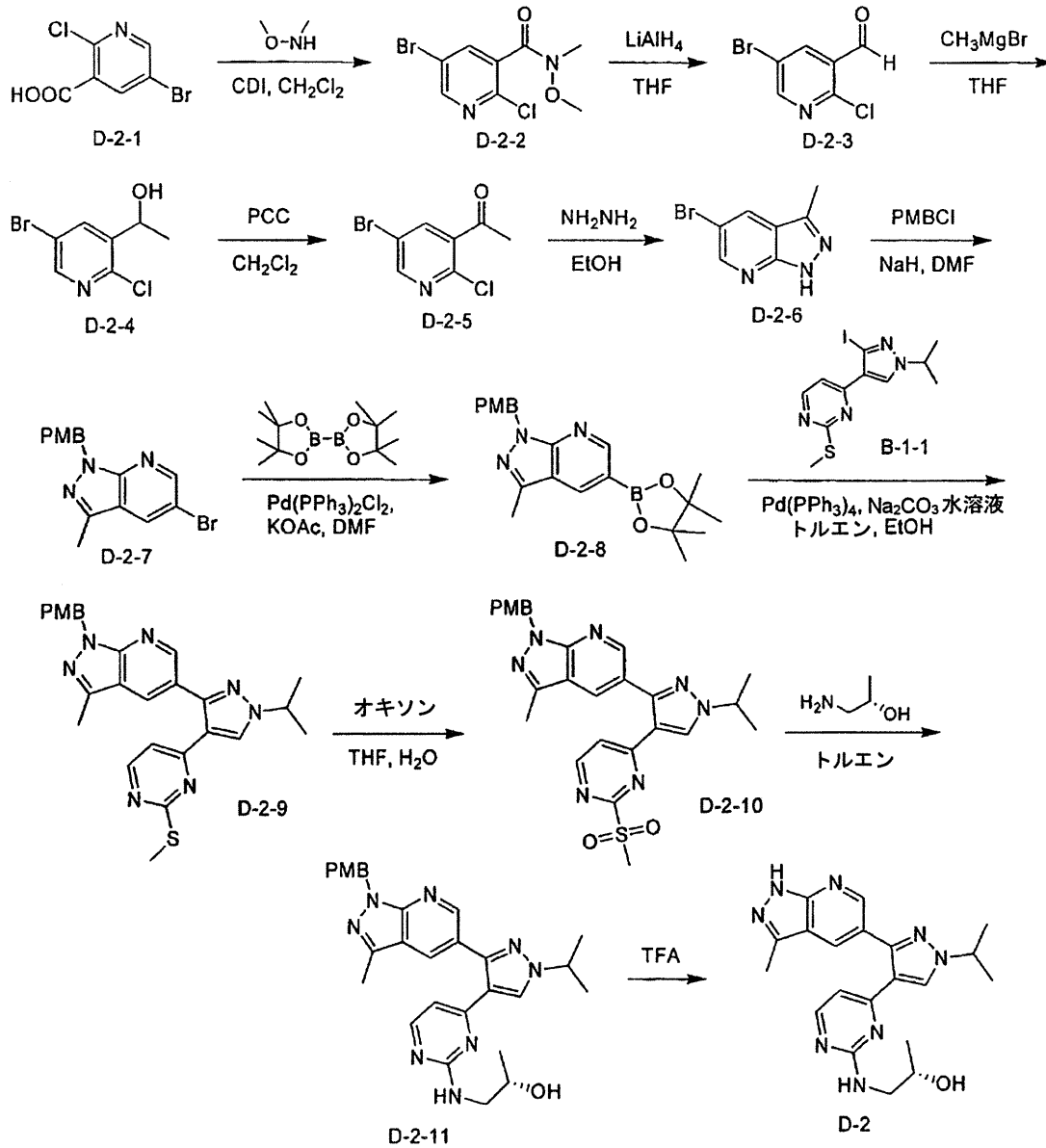
(実施例D-2)

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オールの調製

30

【0437】

【化 1 4 8】



10

20

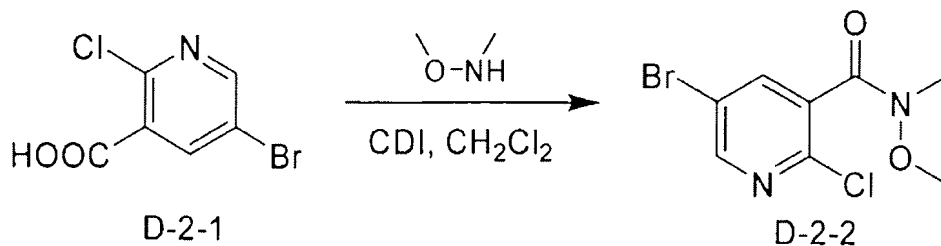
30

【0 4 3 8】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルニコチンアミド (D - 2 - 2) の調製

【0 4 3 9】

【化 1 4 9】



40

化合物 D - 2 - 1 (23.5 g、0.1 mol) の無水 CH_2Cl_2 (400 mL) 溶液に、CDI (19.5 g、0.12 mol) を室温で N_2 雰囲気下で少量ずつ加えた。添加の後に、混合物を 1 時間攪拌した。次いで、O, N - ジメチル - ヒドロキシルアミン (11.5 g、0.12 mol) を室温で少量ずつ加えた。添加の後に、生じた混合物を

50

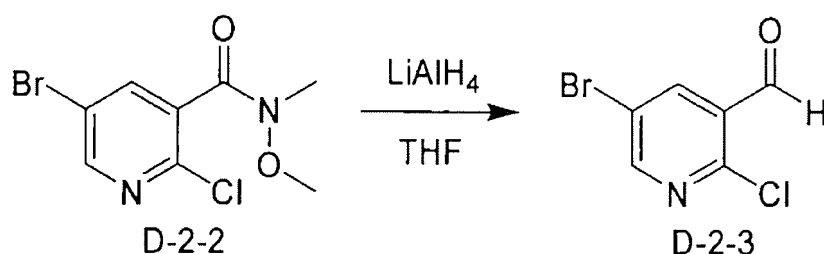
室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc 8:1) により、出発物質の完全な消費が示された。 H_2O (200 mL) を加え、有機層を分離し、1 NのHCl (100 mL)、1 Nの Na_2CO_3 (100 mL) および飽和NaCl水溶液 (200 mL) で連続して洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮すると、化合物D-2-2 (25 g、90%) が黄色の固体として得られた。

【0440】

5 - ブロモ - 2 - クロロニコチンアルデヒド (D-2-3) の調製

【0441】

【化150】



10

攪拌されている化合物D-2-2 (25 g、89.4 mmol) の無水THF (200 mL) 溶液に、 LiAlH_4 (1.7 g、27 mmol) を -10 で N_2 雰囲気下に加えた。添加の後に、反応混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc 5:1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物に、1 Nの KHSO_4 (200 mL) を加え、EtOAc (300 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の化合物D-2-3が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 30:1) により精製すると、純粋な化合物D-2-3 (8.0 g、45%) が白色の固体として得られた。

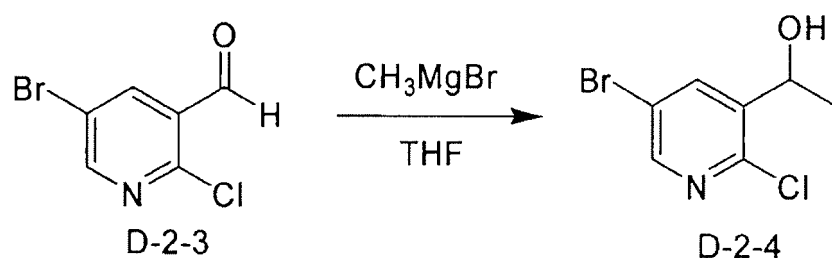
20

【0442】

1 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) エタノール (D-2-4) の調製

【0443】

【化151】



30

攪拌されている化合物D-2-3 (8.0 g、36.3 mmol) の無水THF (100 mL) 溶液に、THF中3 Mの CH_3MgBr 溶液 (18.14 mL、54.4 mmol) を -78 で N_2 雰囲気下に滴加した。添加の後に、生じた混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。TLC (石油エーテル/EtOAc 8:1) により、大部分の化合物D-2-3が消費されたことが示された。 H_2O (200 mL) を反応混合物に加え、混合物をEtOAc (100 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の化合物D-2-4が得られ、これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 50:1) により精製すると、純粋な化合物D-2-4 (6.3 g、73.6%) が黄色のオイルとして得られた。

40

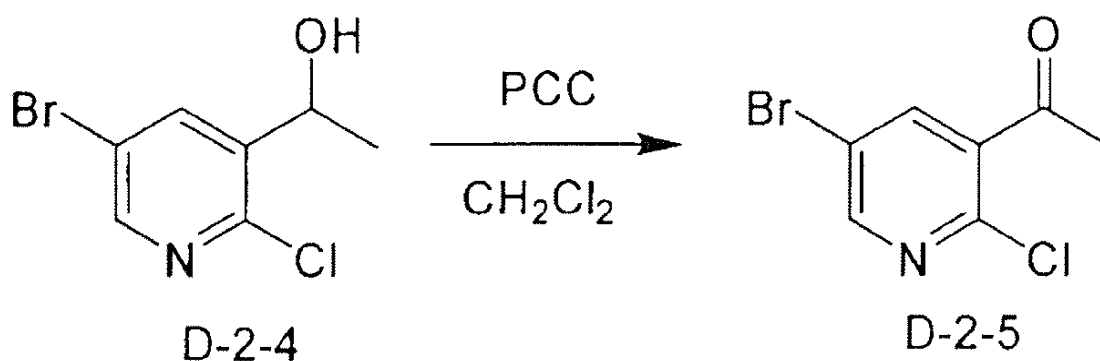
【0444】

1 - (5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) エタノン (D-2-5) の調製

50

【 0 4 4 5 】

【 化 1 5 2 】



10

攪拌されているピリジン (13 g、0.165 mol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液に、 CrO_3 (8.25 g、0.083 mol) およびシリカゲル (20 mL) を 0 で少量ずつ加えた。添加の後に、反応混合物を 10 分間攪拌した。次いで、化合物 D-2-4 (6.5 g、27.5 mmol) を加え、生じた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 8 : 1) により、大部分の化合物 D-2-4 が消費されたことが示された。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮すると、粗製の化合物 D-2-5 が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 石油エーテル / EtOAc 20 : 1) により精製すると、純粋な化合物 D-2-5 (5 g、収率 : 77%) が黄色のオイルとして得られた。

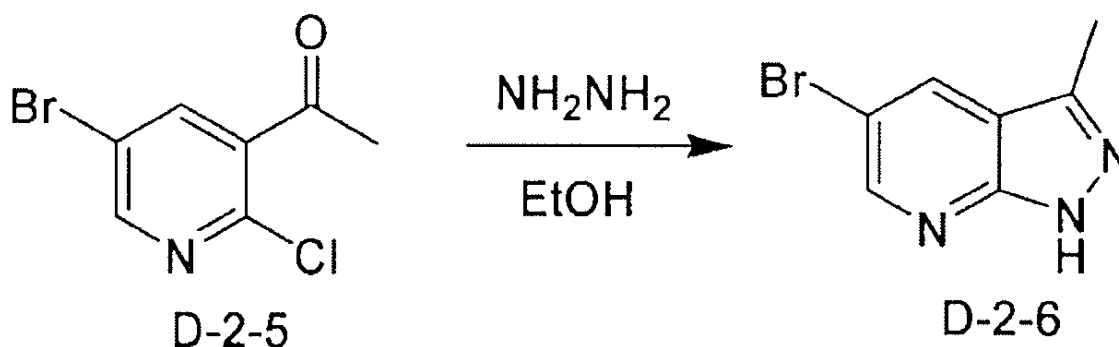
20

【 0 4 4 6 】

5 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 2 - 6) の調製

【 0 4 4 7 】

【 化 1 5 3 】



30

化合物 D-2-5 (4 g、16 mmol) およびヒドラジン (30 mL) のエタノール (300 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 5 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を真空濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 15 : 1) を介して精製すると、粗製の化合物 D-2-6 が得られ、これを、分取 HPLC によりさらに精製すると、純粋な化合物 D-2-6 (800 mg、収率 : 20%) が白色の固体として得られた。

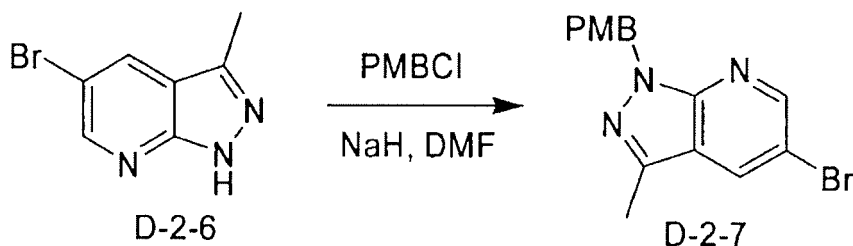
40

【 0 4 4 8 】

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - プロモ - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 2 - 7) の調製

【 0 4 4 9 】

【化 1 5 4】



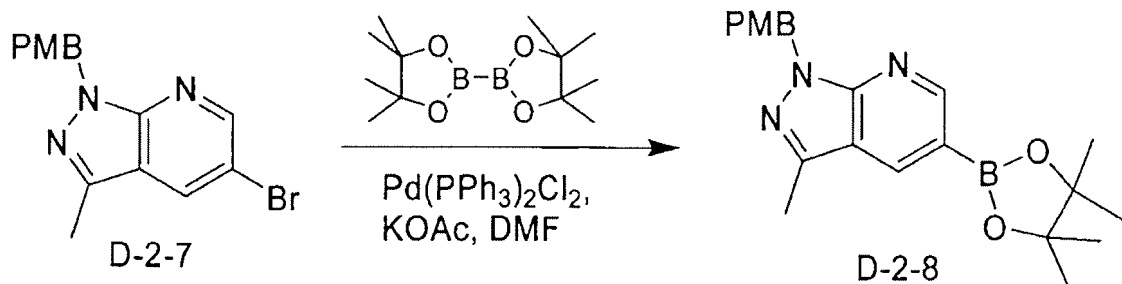
10 攪拌されている化合物 D - 2 - 6 (0 . 6 g 、 3 m m o l) の無水 D M F (5 0 m L) 溶液に、NaH (0 . 2 4 g 、 6 m m o l) を 0 で N₂ 雰囲気下に少量ずつ加えた。生じた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、PMBCl (0 . 5 2 g 、 3 . 3 m m o l) を 0 で滴加した。生じた混合物を室温で一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を H₂O (5 0 m L) でクエンチし、EtOAc (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 8 : 1 から 5 : 1) を介して精製すると、化合物 D - 2 - 7 (0 . 7 g 、 収率 : 7 1 %) が白色の固体として得られた。

【 0 4 5 0】

20 1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 2 - 8) の調製

【 0 4 5 1】

【化 1 5 5】



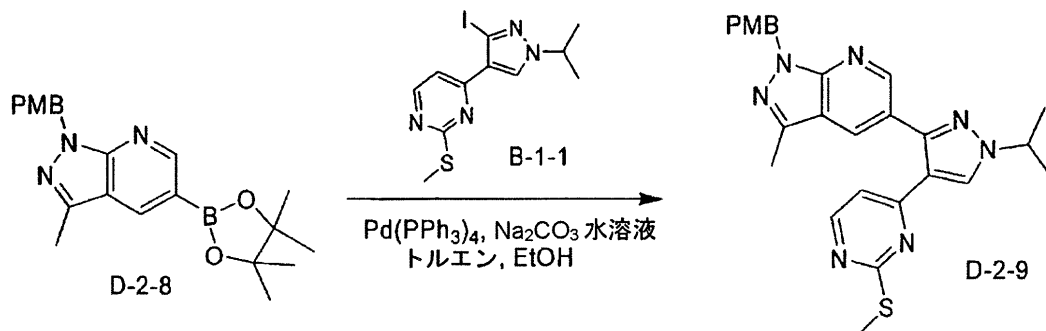
30 化合物 D - 2 - 7 (0 . 7 g 、 2 . 1 m m o l) 、 4 , 4 , 5 , 5 , 4 ' , 4 ' , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - [2 , 2 '] ビ [[1 , 3 , 2] ジオキサボロラニル] (1 . 0 5 g 、 4 . 2 m m o l) 、 KOAc (0 . 6 3 g 、 6 . 3 m m o l) および触媒量の Pd (P P h₃)₂Cl₂ の無水 D M F (8 0 m L) 溶液を 8 0 ~ 9 0 で N₂ 雰囲気下に一晩攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、出発物質の完全な消費が示された。H₂O (1 0 0 m L) を加え、反応混合物を EtOAc (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮すると、粗製の D - 2 - 8 (0 . 8 g 、 収率 : 1 0 0 %) が茶色のオイルとして得られ、これを何らさらに精製することなく、そのまま使用した。

【 0 4 5 2】

40 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 2 - 9) の調製

【 0 4 5 3】

【化 1 5 6】



10

攪拌されている化合物 B - 1 - 1 (0 . 3 8 g 、 1 . 0 5 m m o l) のトルエン (6 0 m L) および E t O H (2 0 m L) 中の溶液に、化合物 D - 2 - 8 の粗製物質 (0 . 8 g 、 2 . 1 m m o l) および 2 N の Na_2CO_3 水溶液 (1 . 6 m L) を N_2 雰囲気下に加えた。10 分後に、触媒量の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を加えた。生じた混合物一晩還流させた。TLC (石油エーテル / E t O A c 2 : 1) により、D - 2 - 8 の完全な消費が示された。水 (3 0 m L) を反応混合物に加え、混合物を E t O A c (1 0 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / E t O A c 5 : 1) を介して精製すると、化合物 D - 2 - 9 (0 . 9 g 、 3 0 . 1 %) が白色の固体として得られた。

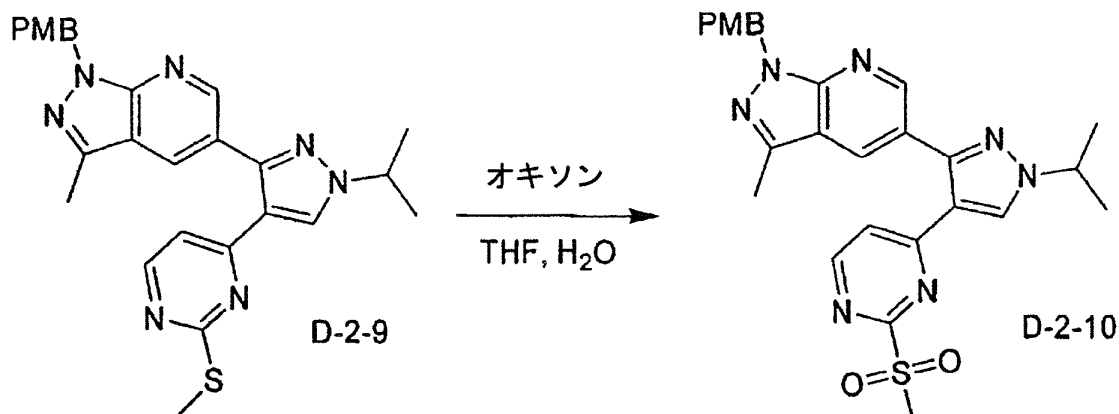
20

【 0 4 5 4 】

1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (D - 2 - 1 0) の調製

【 0 4 5 5 】

【化 1 5 7】



30

化合物 D - 2 - 9 (0 . 4 g 、 0 . 8 2 m m o l) およびオキシソ (0 . 7 6 g 、 1 . 2 m m o l) の THF (1 0 m L) および H_2O (1 0 m L) 中の混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (E t O A c) により、出発物質の完全な消費が示された。反応混合物を真空濃縮した。 H_2O (3 0 m L) を残渣に加え、混合物を E t O A c (5 0 m L \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (5 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮すると、化合物 D - 2 - 1 0 (0 . 4 2 g 、 収率 : 1 0 0 %) が黄色の固体として得られた。

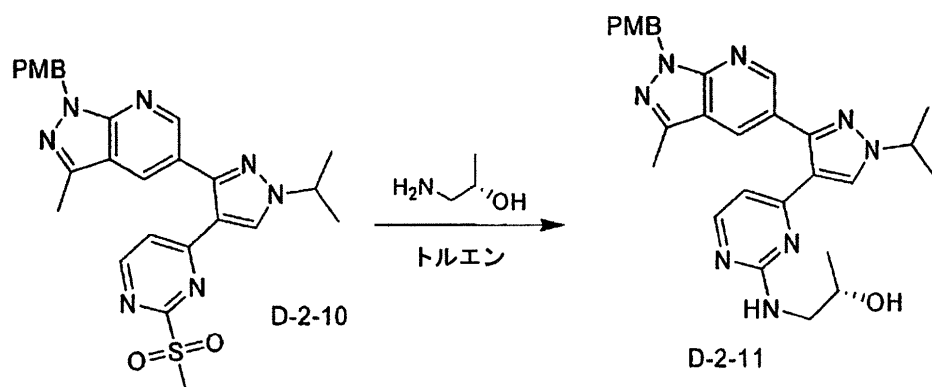
40

【 0 4 5 6 】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 3 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4

50

-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(D-2-11)の調製
 【0457】
 【化158】



10

化合物D-2-10(0.42g、0.82mmol)および(S)-1-アミノプロパン-2-オール(0.6g、8.2mmol)のトルエン(25mL)中の混合物を一晚還流させた。TLC(EtOAc)により、出発物質の完全な消費が示された。混合物を真空濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)を介して精製すると、化合物D-2-11(0.4g、収率:100%)が黄色の固体として得られた。

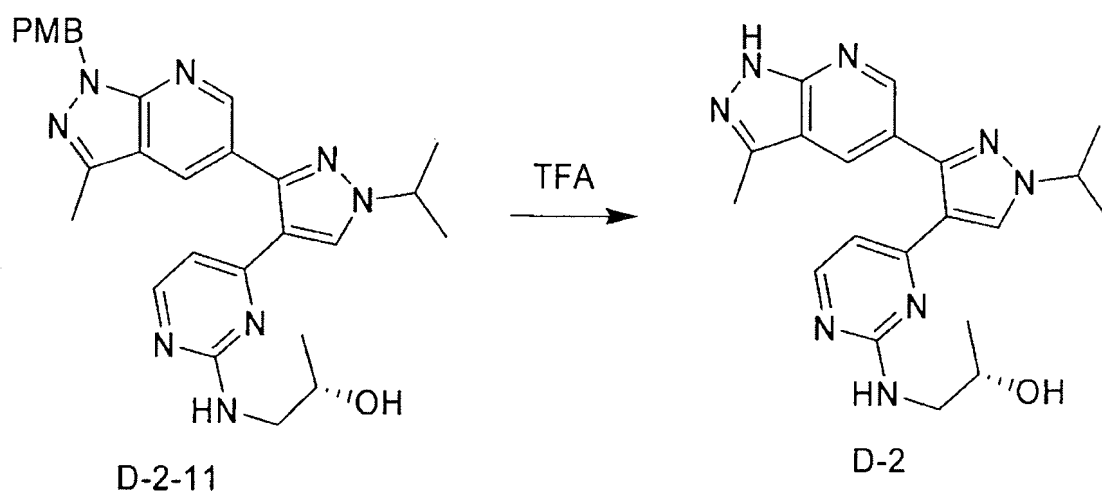
20

【0458】

(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール(D-2)の調製

【0459】

【化159】



30

化合物D-2-11(400mg、0.82mmol)のTFA(5mL)溶液を室温で48時間攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 1:2)により、化合物D-2-11のほぼ半分が消費されたことが示された。Et₃N(10mL)を混合物に加え、生じた混合物を真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル/EtOAc 1:1)により精製すると、粗製の生成物が得られ、これを分取HPLCによりさらに精製すると、純粋なD-2(141.1mg、収率:47%)が白色の固体として得られた。

【0460】

(実施例F-1)

3-クロロ-5-(1-イソプロピル-4-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾ

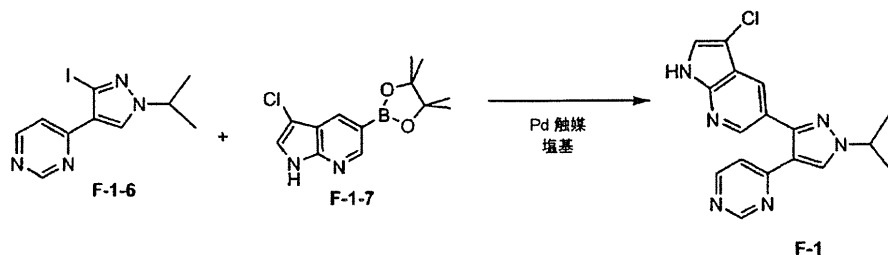
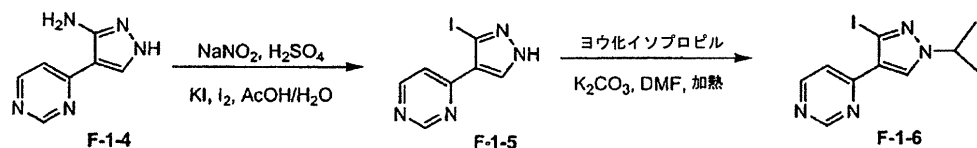
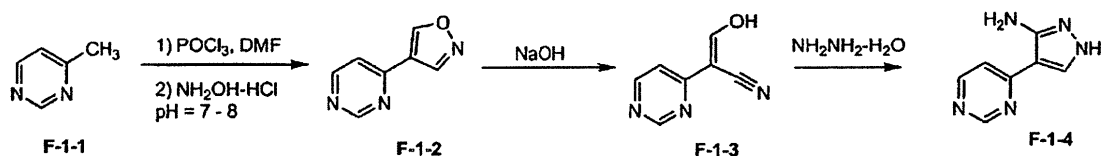
40

50

ール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンの調製

【 0 4 6 1 】

【化 1 6 0】

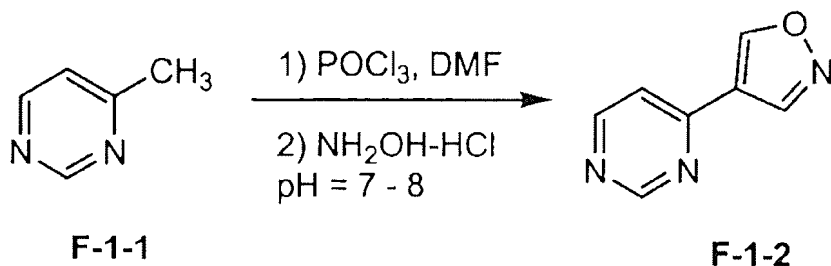


【 0 4 6 2 】

4 - イソオキサゾール - 4 - イルピリミジン (F - 1 - 2) の調製

【 0 4 6 3 】

【化 1 6 1】



結晶質トリホスゲン（44.3 g、0.447 mol、2.1当量）を4-メチルピリミジン（20.3 g、0.213 mol）およびジメチルホルムアミド（32.7 g、0.447 mol、2.1当量）の溶液に-10℃で加え始めた。これは、激しい発熱と反応物質の高密度化を伴った。冷却混合物を複数回変え、クロロホルムを反応混合物に加えることが必要であった（全部で60 mL）。3時間後に、トリホスゲンの添加が終了したら、冷却混合物を除去し、反応混合物を35℃に加熱した。反応混合物が冷却し始めたら、クロロホルムを蒸発させ、赤色の油性の残渣を酢酸エチルで摩砕すると、粗製の化合物F-1-1a（収率78 g）が得られた。

【 0 4 6 4 】

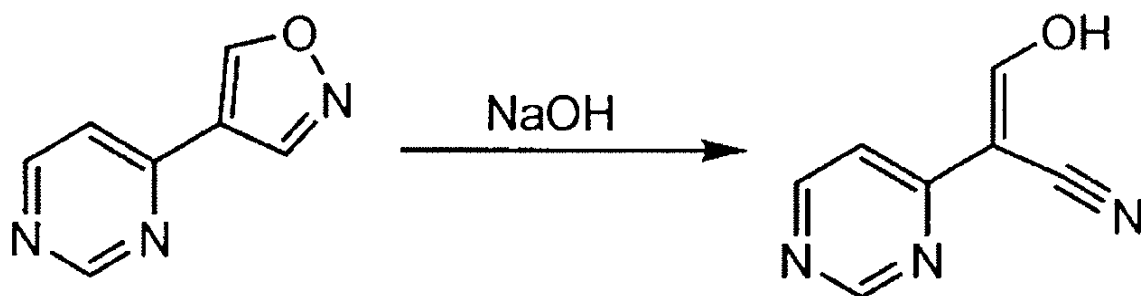
化合物 F - 1 - 1 a を塩酸ヒドロキシルアミン (17.8 g、0.258 mol、1.2 当量) および NaHCO_3 (17.9 g、0.213 mol) の水 (300 mL) 溶液に 10 で攪拌下に慎重に散布した。加えて、 NaHCO_3 (36 g、2 当量) を得られた混合物に加えたが (発泡に注意)、これは、軽い結晶質沈澱物の形成を伴った。沈澱物を酢酸エチルでの抽出にかけた。翌日、抽出を繰り返した。合わせた抽出物を蒸発させると、化合物 F - 1 - 2 が結晶質生成物 (4 メチルピリミジンで算出して収率 94 %、29.6 g) として得られた。

【 0 4 6 5 】

3 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イルプロパンニトリル (F - 1 - 3) の調製

【 0 4 6 6 】

【 化 1 6 2 】

**F-1-2****F-1-3**

10

化合物 F - 1 - 2 を NaOH (8 . 0 6 g 、 0 . 2 0 1 m o l) の水 / エタノールの混合物 (3 0 m L / 3 0 m L) 中の溶液に攪拌しながら散布した。混合物は 7 0 ℃ に自発的に発熱し、茶色がかった赤色の溶液を形成し、軽い沈澱物を形成した。高密度化したら、水を加えた。自発的な発熱が止まった後に、混合物を室温で 1 時間攪拌した。エタノールを加え、溶液を回転蒸発させた。この操作を 2 回繰り返す、残渣をフィルター上で酢酸エチルおよびエーテルを用いて洗浄すると、化合物 F - 1 - 3 がベージュ色の結晶 (収率 1 0 0 % 、 3 4 g) として得られた。

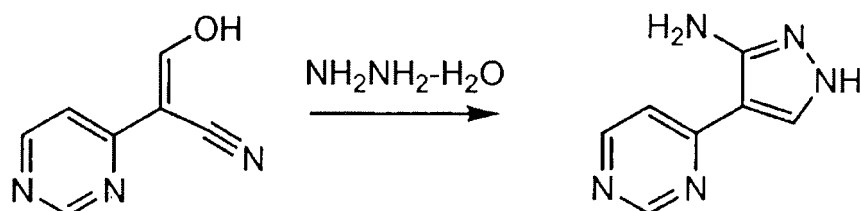
20

【 0 4 6 7 】

4 - ピリミジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (F - 1 - 4) の調製

【 0 4 6 8 】

【 化 1 6 3 】

**F-1-3****F-1-4**

30

化合物 F - 1 - 3 (3 0 g 、 0 . 1 7 8 m o l) をヒドラジン水和物 (2 0 m L) の氷酢酸 (3 0 0 m L) 溶液に散布したが、これは、密なオレンジ色の沈澱物の形成を伴った。得られた混合物を攪拌しながら 7 0 ~ 8 0 ℃ で 1 時間保持した。沈澱物が消失し、溶液はより濃くない色になった。反応物質を半分の体積まで蒸発させ、過剰のアンモニア水溶液で中和すると、化合物 F - 1 - 4 が軽い沈澱物 (収率 6 6 % 、 1 8 . 9 g) として得られた。

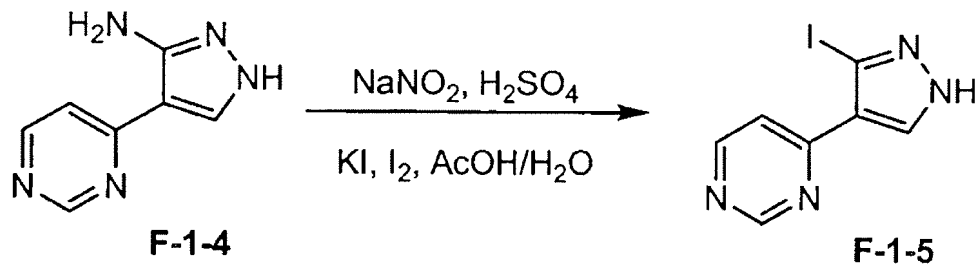
【 0 4 6 9 】

3 - [5 - (メトキシカルボニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] 安息香酸 (F - 1 - 5) の調製

40

【 0 4 7 0 】

【化 1 6 4】



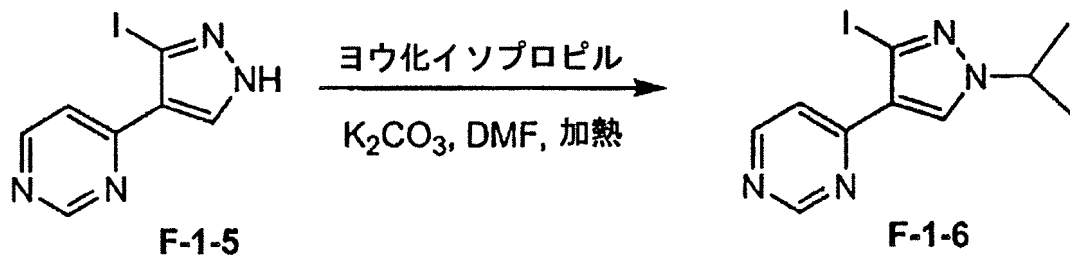
NaNO₂ (4.7 g、0.068 mol) の水 (20 mL) 溶液を -3 で、薄いジェットで、化合物 F-1-4 (10.9 g、0.068 mol) の氷酢酸 (200 mL) および水 (50 mL) の混合物中の溶液に注いだ。温度が -1 に高まり、溶液は透明なオレンジ色になった。濃 H₂SO₄ (1.85 mL、0.0338 mol) を得られた溶液に注ぎ、KI (33.7 g、0.2 mol、3 当量) および I₂ (35 g、138 mmol、2 当量) の溶液を加えた。得られた溶液を 55 に 1 時間加熱し、酢酸を、かなり過剰のアンモニア水溶液で中和した。ヨウ素を過剰の Na₂S₂O₃ で中和すると、軽い沈澱物 (16.5 g) が形成した。沈澱物を濾過により分離し、母液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを蒸発させ、残渣を THF に溶かした。溶液をシリカゲルに、酢酸エチルで洗浄して通過させ、蒸発させると、化合物 F-1-5 (全体収率 93%、17.1 g) が得られた。

【0 4 7 1】

4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン (F-1-6) の調製

【0 4 7 2】

【化 1 6 5】



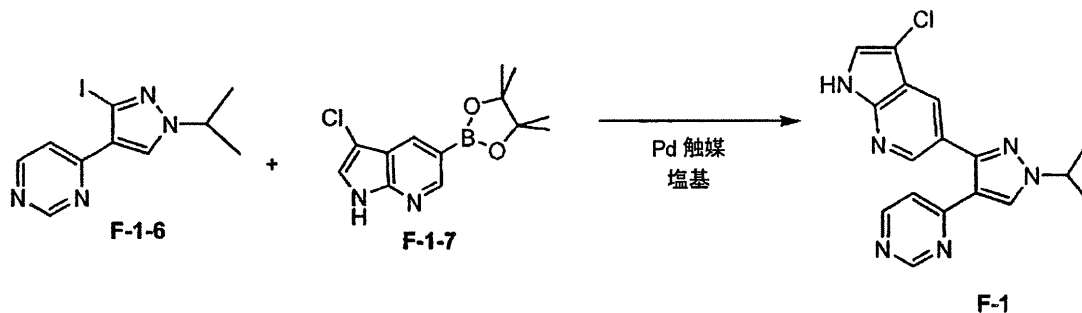
ピラゾール F-1-5 (3.0 g、11 mmol) および K₂CO₃ (1.98 g、14.3 mmol) の DMF 溶液に、ヨウ化イソプロピル (5.51 mL、55.1 mmol) を加えた。反応混合物を 55 で加熱した。25 時間後に、さらなるヨウ化イソプロピル (1 mL 10 mmol) および K₂CO₃ (457 mg、3.3 mmol) を加えた。さらに 2 時間攪拌した。冷却した。飽和 NaCl 溶液 300 mL に注ぎ、TBME (2 ×) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下に濃縮して、黄色 / オレンジ色の固体にした。TBME から再結晶化させた。TLC 分析により、結晶質生成物はイソプロピル生成物 F-1-6 の一方の異性体で濃縮されていることが示された。固体を TBME (3 ×) で摩砕すると、黄色の粉末 680 mg が得られ、これは、純粋な異性体 F-1-6 を示す。

【0 4 7 3】

3 - クロロ - 5 - (1 - イソプロピル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジンの調製

【0 4 7 4】

【化 1 6 6】



10

4 - (3 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピリミジン (0 . 0 5 g 、 0 . 2 m m o l) 、 3 - クロロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 0 8 9 g 、 0 . 3 1 8 m m o l) および 2 M の Na_2CO_3 水溶液 (0 . 0 6 7 g 、 0 . 6 3 6 m m o l 、 0 . 3 1 8 m L 、 3 . 0 当量) の DMF (4 m L) 中の混合物を室温で 1 5 分間泡立て、DPPF PdCl₂ (0 . 0 1 4 0 g 、 0 . 0 1 9 m m o l 、 0 . 0 6 当量) を加え、次いで、biotage マイクロ波イニシエーター内で 1 0 0 ° で高吸収下に 2 時間加熱した。生じた黒色の反応物を室温に冷却した。反応物を H₂O (1 0 0 m L) に注ぎ、抽出した (EtOAc 3 × 5 0 m L) 。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮して黒色のオイルにし、これを、ヘキサンを充填されている Bi

20

【 0 4 7 5】

(実施例 G - 1)

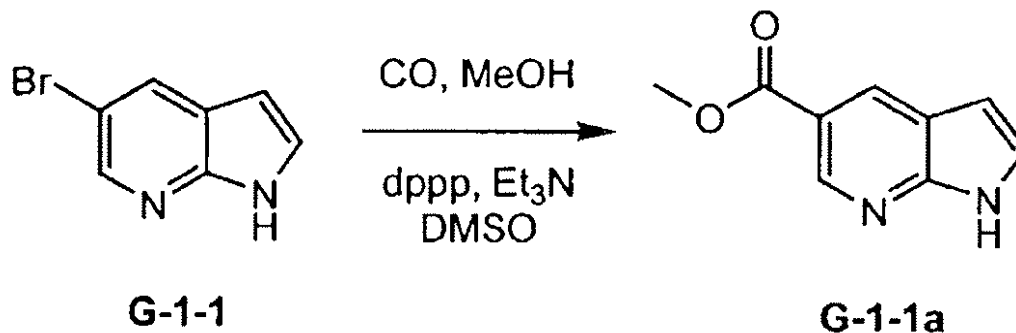
(2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オールの調製

メチル 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート (G - 1 - 1 a) の調製

30

【 0 4 7 6】

【化 1 6 7】



40

5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (9 0 g 、 0 . 4 m o l) および dppp (3 g 、 0 . 0 7 2 m o l) の DMSO (3 0 0 m L) および MeOH (3 0 0 m L) 中の混合物に Pd (OAc)₂ (1 6 . 5 g 、 0 . 0 7 2 m o l) を加えた。生じた混合物を N₂ 下に 2 分間脱ガスし、次いで、1 0 0 ° に CO ガス 2 M P a 下に 2 日間加熱した。TLC (石油エーテル : EtOAc = 4 : 1) により、反応が完了したことが示された。混合物を冷却し、濾過し、次いで、濃縮した。得られた残渣を氷 - 水に注いだ。形成した固体を集め、真空下に乾燥させると、粗製の化合物 5 (8 6 . 1 g 、 粗製) が得ら

50

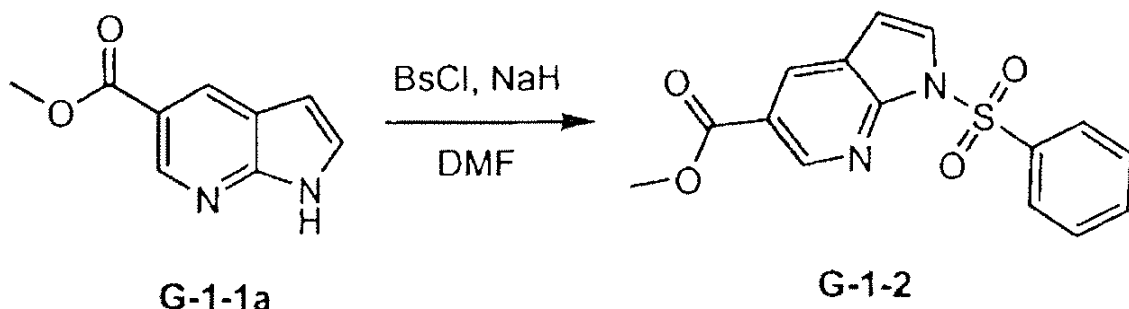
れ、これを、さらに精製することなく、次の反応にそのまま使用した。

【0477】

メチル 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボキシレート (G-1-2) の調製

【0478】

【化168】



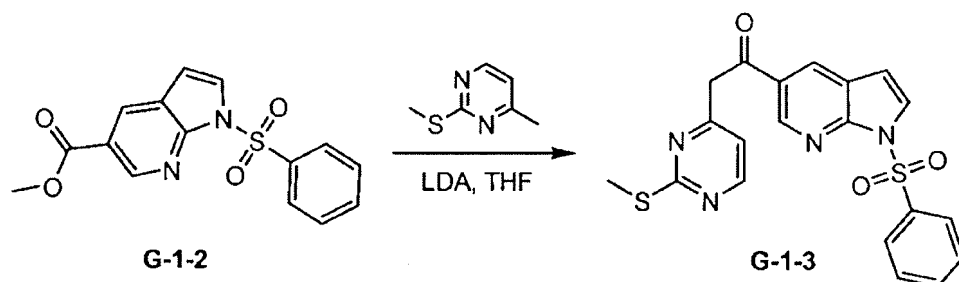
G-1-1a (58 g, 0.33 mol) の無水 THF (800 mL) 溶液に、NaH (20 g, 0.495 mol) を 0 ~ 10 で少量ずつ加えた。生じた混合物を 10 で 1 時間攪拌した。BsCl (70.1 g, 0.397 mol) を滴加した。生じた混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。TLC (石油エーテル: EtOAc = 2 : 1) により、反応が完了したことが示された。反応混合物を冷却し、水でクエンチした。混合物を EtOAc (400 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、石油エーテル: EtOAc = 3 : 1 での再結晶化により精製すると、化合物 G-1-2 (60 g, 57.6%) が灰黄色の固体として得られた。

【0479】

2 - (2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) エタノン (G-1-3) の調製

【0480】

【化169】



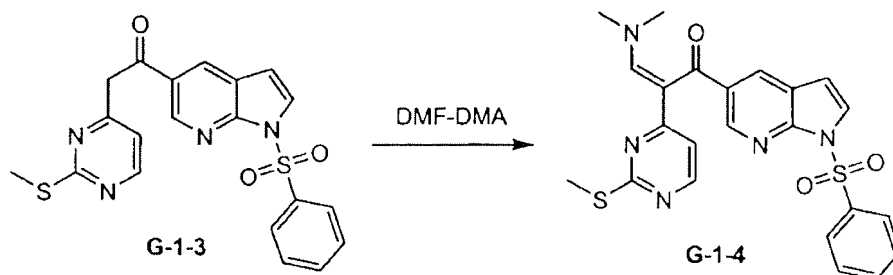
n-BuLi (2.5 M, 93 mL, 0.233 mol) を i-Pr₂NH (32.5 mL, 0.233 mol) の無水 THF (420 mL) 溶液に -78 で滴加し、生じた溶液を -78 で 30 分間攪拌した。次いで、4 - メチル - 2 - (メチルチオ)ピリミジン (22.33 g, 0.16 mol) の無水 THF (110 mL) 溶液を滴加し、生じた混合物を -78 でさらに 30 分間攪拌した。次いで、化合物 G-1-2 (50.0 g, 0.145 mol) の無水 THF (250 mL) 溶液を -110 で滴加した。添加の後に、生じた混合物を -110 で 10 分間攪拌した。TLC (ヘキサン: EtOAc 1 : 1) により、反応が完了したことが示された。EtOAc (300 mL) および H₂O (300 mL) を反応混合物に加えて、反応をクエンチした。有機層を分離し、水性層を EtOAc (300 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により精製すると、化合物 7 (36.0 g, 58.5%) が黄色の固体として得られた。

【 0 4 8 1 】

(Z) - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル)
 - 1 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル)
) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (G - 1 - 4) の調製

【 0 4 8 2 】

【 化 1 7 0 】



10

化合物 G - 1 - 3 (3 0 g 、 7 0 . 7 m m o l) の D M F - D M A (3 0 0 m L) 溶液を 8 0 ℃ に 3 . 5 時間加熱した。T L C (C H ₂ C l ₂ : M e O H = 2 0 : 1) により、反応が完了したことが示された。溶媒を減圧下に濃縮すると、粗製の化合物 G - 1 - 4 (3 6 g) が暗赤色のオイルとして得られ、これを、精製することなく次の反応にそのまま使用した。

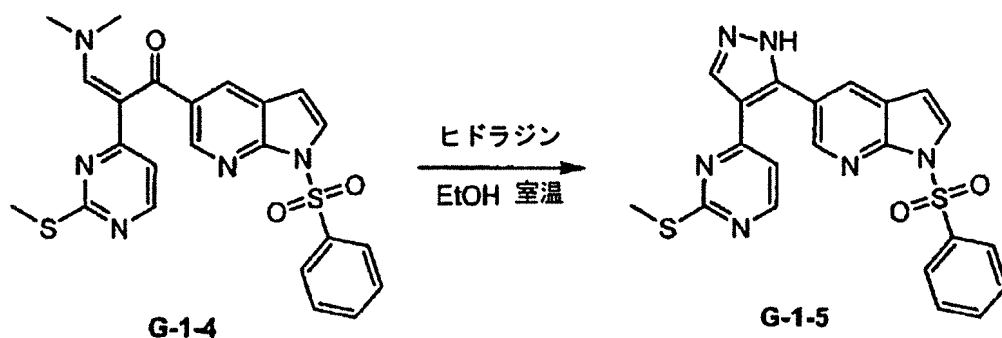
20

【 0 4 8 3 】

5 - (4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (G - 1 - 5) の調製

【 0 4 8 4 】

【 化 1 7 1 】



30

化合物 G - 1 - 4 (3 6 g 、 粗製) の E t O H (3 6 0 m L) 溶液を N H ₂ N H ₂ · H ₂ O (3 0 m L) に加えた。混合物を室温で 5 時間攪拌した。生成物が反応混合物から堆積した。混合物を濾過し、固体を E t O H (5 0 m L × 3) で洗浄すると、生成物 (1 9 . 6 g 、 2 ステップで 6 2 . 1 %) がオレンジ色の固体として得られた。

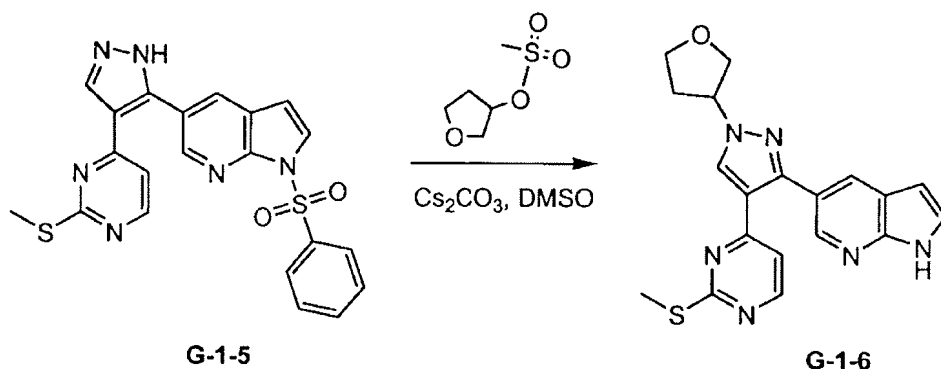
40

【 0 4 8 5 】

5 - (4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (G - 1 - 6) の調製

【 0 4 8 6 】

【化 1 7 2】

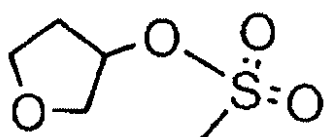


10

化合物 G - 1 - 5 (1 . 9 g 、 4 . 2 4 m m o l) 、

【 0 4 8 7 】

【化 1 7 3】



20

(1 . 0 2 g 、 5 . 0 8 8 m m o l) 、 Cs_2CO_3 (4 . 1 3 g 、 1 2 . 7 2 m o l) の DMSO (2 0 m L) 中の混合物を 8 0 に加熱し、一晚攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (1 0 0 m L) および CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、水性層を CH_2Cl_2 で 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (3 0 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させると、粗製の化合物が得られ、これを、カラムクロマトグラフィーにより、次いで、分取 HPLC を介して精製すると、化合物 G - 1 - 6 (7 0 0 m g 、 4 3 . 7 5 %) が黄色の固体として得られた。

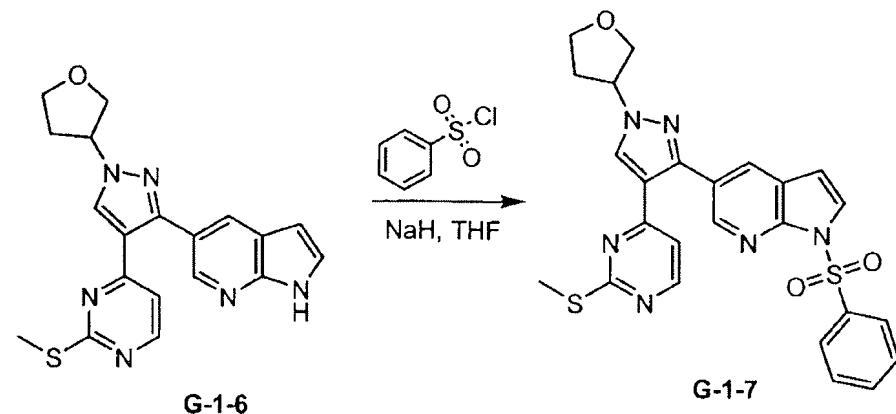
【 0 4 8 8 】

5 - (4 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロリジン (G - 1 - 7) の調製

30

【 0 4 8 9 】

【化 1 7 4】



40

冷却されている化合物 G - 1 - 6 (3 7 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) の THF (3 0 m L) 中の混合物に、NaH (4 7 . 0 m g 、 1 . 1 7 6 m m o l 、 オイル中 6 0 %) を徐々に加えた。添加の後に、混合物を 1 時間攪拌し、続いて、BSCl (2 0 7 . 5 6 m g 、 1 . 1 7 6 m m o l) を加え、TLC 分析 (MeOH / CH_2Cl_2 = 1 / 1 0) により出発物質が消費されたことが示されるまで、室温で 2 時間攪拌した。次いで、生じた混

50

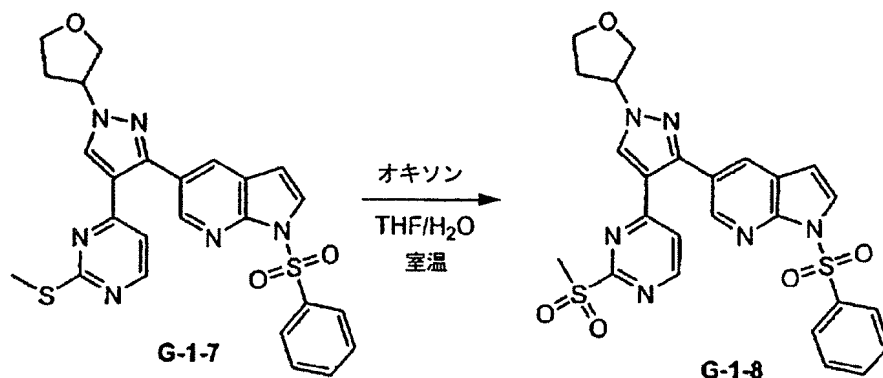
合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (300 mL \times 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させると、粗製の化合物 G-1-7 (600 mg、100%) が得られ、これを、さらに精製することなく、次のステップでそのまま使用した。

【0490】

5 - (4 - (2 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン (G-1-8) の調製

【0491】

【化175】



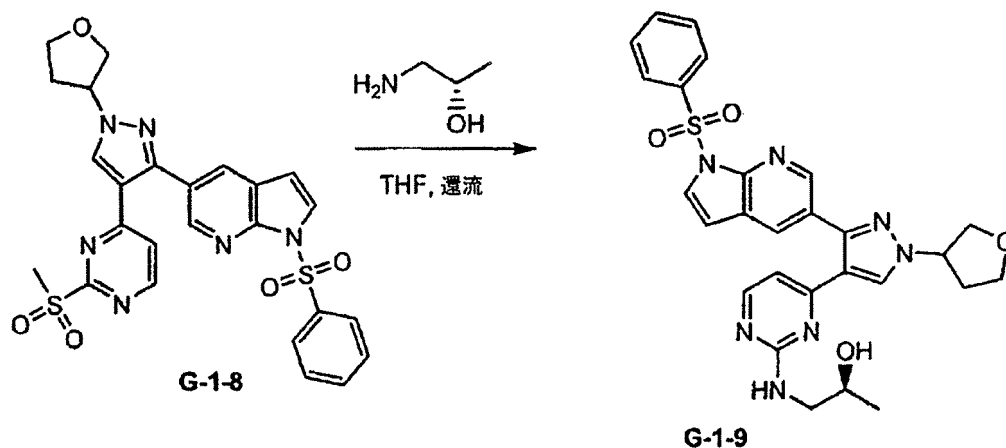
粗製の化合物 G-1-7 (600 mg、0.98 mmol) を $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1、15 mL) 中のオキシソ (0.90 g、1.47 mmol) と混合し、TLC 分析 (EtOAc / 石油 = 1/2) により、出発物質が消費されたことが示されるまで、室温で5時間攪拌した。生じた混合物を EtOAc (100 mL) および水 (50 mL) で希釈した。有機層を分離し、水性層を EtOAc で3回抽出した。次いで、合わせた有機層を水 (100 mL \times 1)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL \times 2)、飽和 NaCl 水溶液 (100 mL) で別々に洗浄した。生じた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発させると、化合物 G-1-8 (600 mg、100%) が得られ、これを、さらに精製することなく、そのまま次のステップで使用した。

【0492】

(2S) - 1 - (4 - (3 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリミジン - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - オール (G-1-9) の調製

【0493】

【化176】



10

20

30

40

50

化合物 G - 1 - 8 (6 0 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) 、 S - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (3 6 7 . 5 m g 、 4 . 9 m m o l) の T H F (2 5 m L) 中の混合物を還流加熱し、T L C 分析 (M e O H / C H ₂ C l ₂ = 1 / 1 0) により、出発物質が消費されたことが示されるまで、2 4 時間攪拌した。次いで、生じた混合物を乾燥するまで濃縮し、残渣を C H ₂ C l ₂ (2 0 0 m L) に溶かし、水 (1 0 0 m L × 2) および飽和 N a C l 水溶液 (1 0 0 m L × 1) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、続いて、蒸発させると、化合物 G - 1 - 9 (5 0 0 m g 、 1 0 0 %) が黄色のオイルとして得られた。

【 0 4 9 4 】

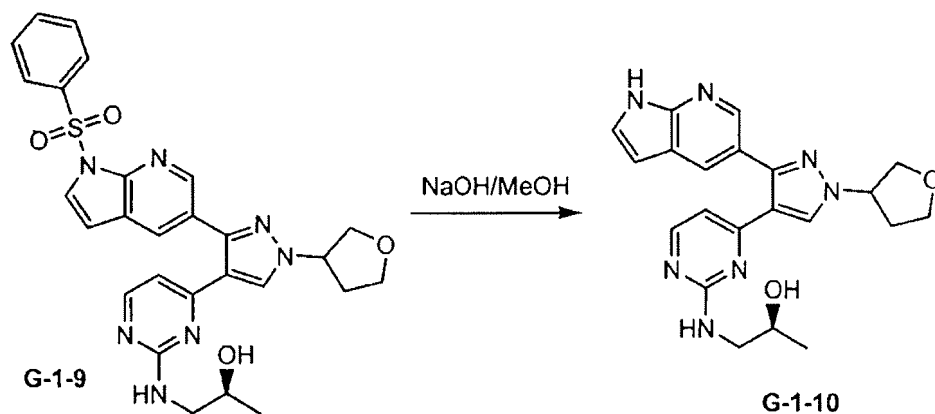
(2 S) - 1 - (4 - (3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 -

10

イルアミノ) プロパン - 2 - オール (G - 1 - 1 0) の調製

【 0 4 9 5 】

【 化 1 7 7 】



20

粗製の化合物 G - 1 - 9 (5 0 0 m g 、 0 . 9 8 m m o l) の M e O H (1 5 m L) 溶液に、N a O H (7 8 . 4 m g 、 1 . 9 6 m m o l) の H ₂ O (3 m L) 溶液を加えた。次いで、混合物を穏やかに加熱し、一晚攪拌した。T L C 分析 (M e O H / C H ₂ C l ₂ = 1 / 1 0) により、出発物質の完全な消費および新規生成物の形成が示された。そこで、生じた混合物を E t O A c (2 5 0 m L) で希釈し、有機層を分離し、飽和 N a C l 水溶液 (1 0 0 m L × 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発させると、粗製の生成物 G - 1 - 1 0 (4 0 0 m g 、 1 0 0 %) が得られ、これを、次のステップでそのまま使用した。

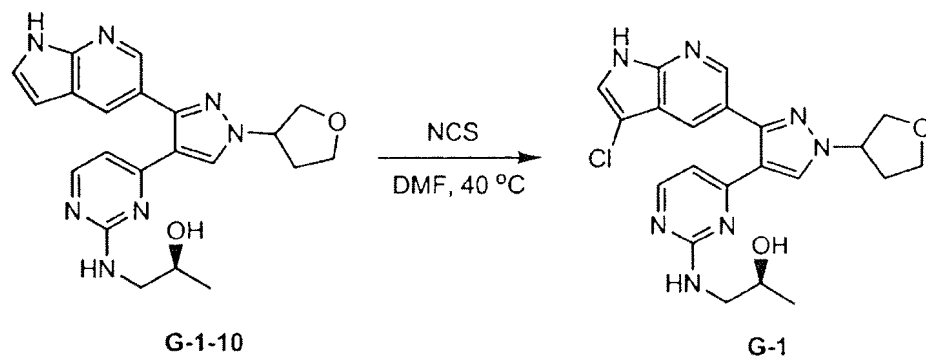
30

【 0 4 9 6 】

(2 S) - 1 - (4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) プロパン - 2 - オール (G - 1) の調製

【 0 4 9 7 】

【 化 1 7 8 】



40

D M F (5 0 m L) 中の粗製のアザインドール G - 1 - 1 0 (4 0 0 m g 、 0 . 9 8 m

50

mol)、N-クロロスクシンイミド(NCS、130.83mg、0.98mmol)をN₂雰囲気下に40℃に加熱し、一晩攪拌した。LC-MSにより、出発物質が完全に消費されたことが示された。次いで、生じた混合物をEtOAc(500mL)で希釈した。有機層を分離し、水および飽和NaCl水溶液で複数回洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、蒸発させると、粗製の生成物(380mg)が得られた。粗製の生成物を分取HPLCにより精製すると、生成物G-1(170mg、39.53%)が緑色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.281 (s, 1H), 9.809 (s, 1H), 8.508 (s, 1H), 8.284 (s, 1H), 8.2166 (m, 1H), 7.811 (s, 1H), 7.353 (s, 1H), 7.194 (s, 1H), 6.604 (s, 1H), 5.044 (s, 1H), 4.190-4.122 (m, 2H), 4.061-4.022 (m, 1H), 3.966-3.908 (m, 1H), 2.940 (s, 2H), 2.583-2.510 (m, 1H), 2.490-2.364 (m, 1H), 0.917 (s, 3H).

10

【0498】

(実施例H-1)

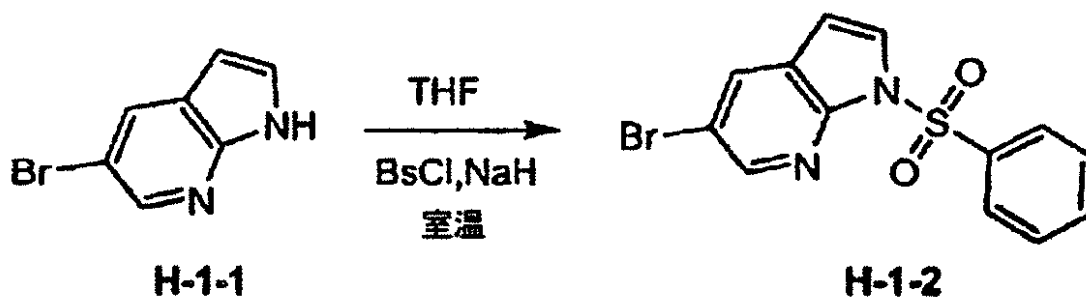
4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン

5-プロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(H-1-2)の調製

【0499】

【化179】

20



NaH(87g、2.18mol、オイル中60%)の無水THF(1L)懸濁液に、5-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンH-1-1(120g、0.62mol)の無水THF(1L)溶液に0℃で滴加した。添加の後に、混合物を0℃でN₂下に0.5時間攪拌した。混合物に、BsCl(219.5g、1.24mol)を5℃で滴加した。添加の後に、混合物を室温で一晩攪拌した。TLC(石油エーテル/EtOAc 5:1)により、反応が完了したことが示された。反応混合物を氷冷飽和NH₄Cl(500mL)に徐々に注いだ。混合物をEtOAc(600mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(700mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を石油エーテル/EtOAc(15:1、1.5L)で洗浄すると、化合物H-1-2(198g、94.8%)がオフホワイト色の固体として得られた。

30

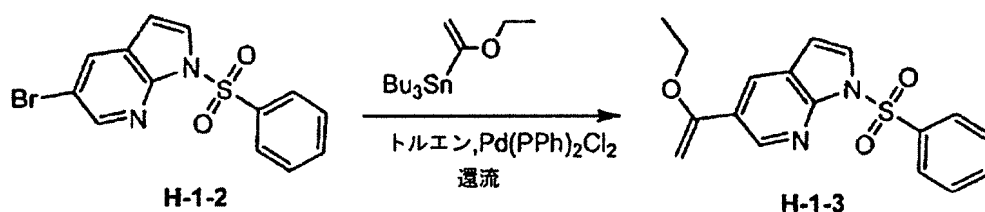
【0500】

5-(1-エトキシビニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(H-1-3)の調製

【0501】

40

【化 180】



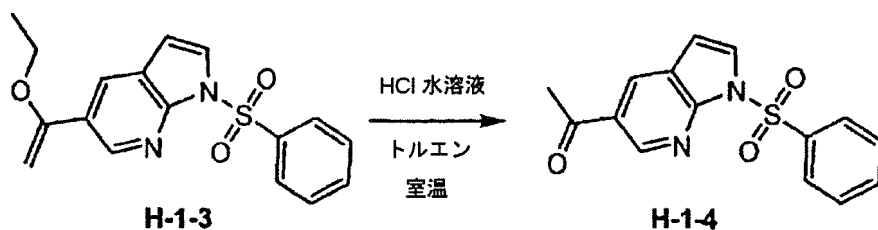
化合物 H - 1 - 2 (110 g、0.33 mol) および 2 - エトキシプロパ - 1 - エン (141.3 g、0.39 mol) のトルエン (2 L) 溶液に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (11.4 g、16.3 mmol) を N₂ 下に加えた。混合物を一晩還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 5 : 1) により、反応が完了したことが示された。反応混合物を次のステップでそのまま使用した。

【0502】

1 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) エタノン (H - 1 - 4) の調製

【0503】

【化 181】



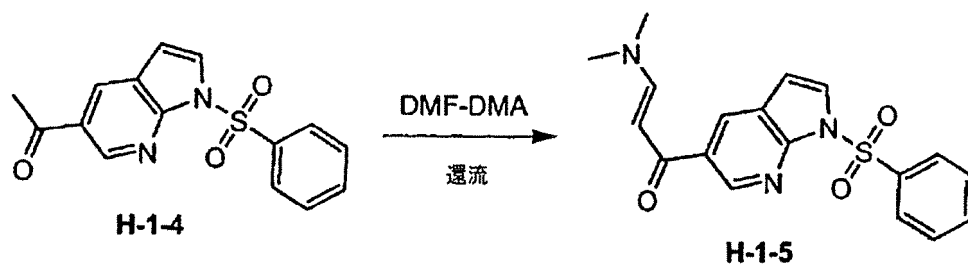
化合物 H - 1 - 3 (216 g、0.66 mol) のトルエン (2 L) 中の混合物に、HCl (3 N、440 mL、1.32 mol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、反応が完了したことが示された。混合物を真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 5 : 1 ~ 3 : 1) を介して精製すると、化合物 H - 1 - 4 (188 g、95.0%) がオフホワイト色の固体として得られた。

【0504】

(E) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (H - 1 - 5) の調製

【0505】

【化 182】



化合物 H - 1 - 4 (97.5 g、0.325 mol) の DMF - DMA (500 mL) 中の混合物を N₂ 下に overnight 還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 1 : 1) により、反応が完了したことが示された。反応混合物を真空濃縮した。残渣を EtOAc で洗浄すると、化合物 H - 1 - 5 (35 g、30.3%) が黄色の固体として、粗製の化合

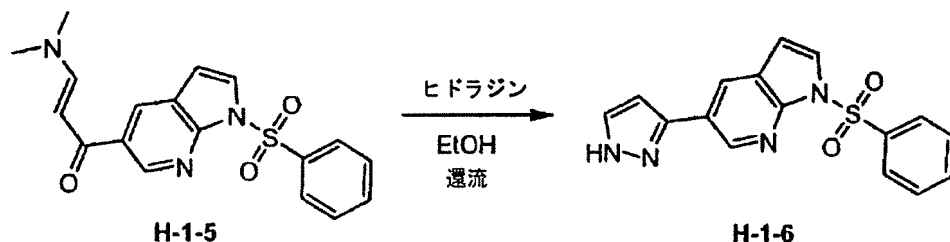
物 H - 1 - 5 (9 0 g) が茶色のオイルとして得られた。

【 0 5 0 6 】

1 - (フェニルスルホニル) - 5 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (H - 1 - 6) の調製

【 0 5 0 7 】

【 化 1 8 3 】



10

化合物 H - 1 - 5 (5 0 g 、 0 . 1 4 m o l) の E t O H (2 0 0 m L) 中の混合物に、化合物 5 B (6 . 8 g 、 0 . 2 1 m o l) を N_2 下に加えた。添加の後に、混合物を一晚還流させた。TLC (石油エーテル / EtOAc 1 : 1) により、反応が完了したことが示された。EtOH の溶媒の約半分を真空除去し、生じた混合物を濾過した。ケーキを真空中で乾燥させると、化合物 H - 1 - 6 (3 4 g 、 7 5 %) が灰色の固体として得られた。

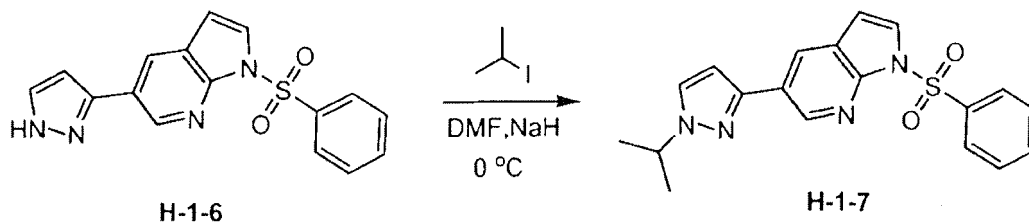
20

【 0 5 0 8 】

5 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (H - 1 - 7) の調製

【 0 5 0 9 】

【 化 1 8 4 】



30

NaH (2 . 9 6 g 、 7 4 . 1 m m o l 、 オイル中 6 0 %) の DMF (2 0 0 m L) 中の混合物に、化合物 H - 1 - 6 (2 0 g 、 6 1 . 7 m m o l) を 0 で N_2 下に少量ずつ加えた。0 で 0 . 5 時間攪拌した後に、ヨウ化イソプロピル (3 1 . 5 g 、 1 8 5 . 2 m m o l) を混合物に 0 で滴加した。生じた混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 1 : 1) により、大部分の化合物 H - 1 - 6 が消費されたことが示された。反応混合物を氷冷飽和 NH_4Cl (1 0 0 0 m L) に注いだ。混合物を EtOAc (4 0 0 m L) で抽出した。水性層を K_2CO_3 を用いて pH 約 8 まで塩基性にし、NaCl で飽和させ、EtOAc (4 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液 (4 0 0 m L × 5) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / EtOAc 1 0 : 1) を介して精製すると、化合物 H - 1 - 7 (9 g 、 3 8 . 1 %) が白色の固体として、粗製の化合物 H - 1 - 7 (3 g) が茶色のオイルとして得られた。

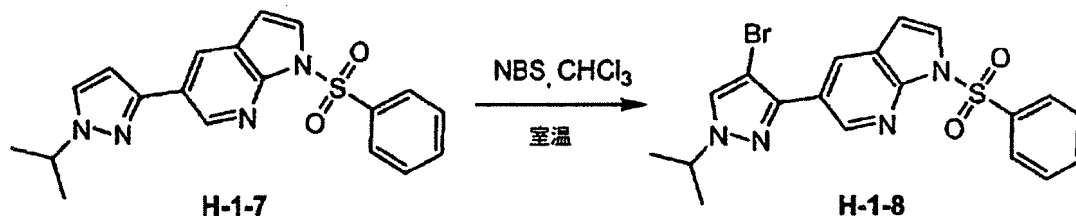
40

【 0 5 1 0 】

5 - (4 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (H - 1 - 8) の調製

【 0 5 1 1 】

【化 1 8 5】



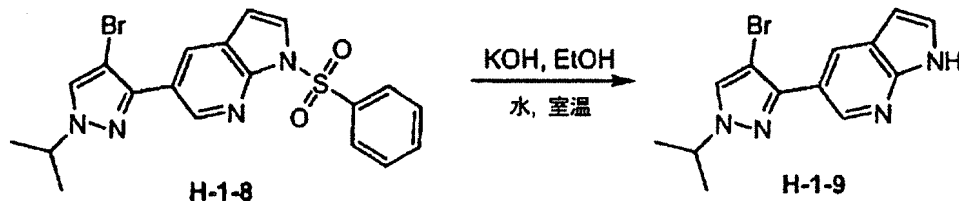
化合物 H - 1 - 7 (5 g、14 mmol) の CHCl_3 (100 mL) 溶液に、NBS (2.8 g、16 mmol) を N_2 下に加えた。添加の後に、混合物を室温で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / EtOAc 3 : 1) により、反応が完了したことが示された。反応混合物を真空濃縮した。残渣に、EtOAc (200 mL) を加えた。混合物を水 (200 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、真空濃縮した。残渣を石油エーテル / EtOAc (3 : 1、15 mL) で洗浄すると、粗製の化合物 H - 1 - 8 (4.5 g、72%) が黄色の固体として得られた。粗製の固体を CH_2Cl_2 / 石油エーテル (1 : 20、50 mL) から再結晶化させると、純粋な化合物 H - 1 - 8 (4.35 g、70%) がオフホワイト色の固体として得られた。

【 0 5 1 2 】

5 - (4 - ブロモ - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (H - 1 - 9) の調製

【 0 5 1 3 】

【化 1 8 6】



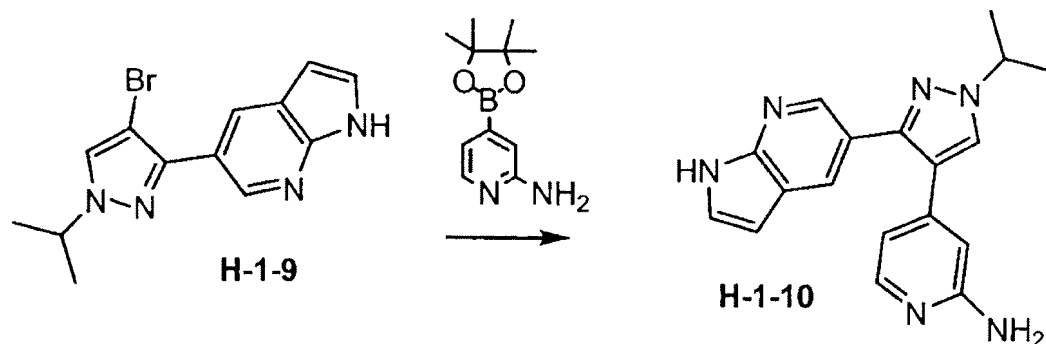
KOH の水 8 mL 溶液を、Bs 保護されたアザインドール (H - 1 - 8) の EtOH 50 mL 懸濁液に加えた。室温で一晩攪拌した。反応を回転蒸発により濃縮した。濃縮された反応混合物を EtOAc および飽和 NaCl 水溶液で希釈し、層を分離した。水性層を EtOAc で再抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。溶液を濾過し、減圧下に濃縮すると、黄色の固体が得られた。TBME (2 x) で摩砕すると、H - 1 - 9 3.37 g が黄色の固体として得られた。生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.47 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H) 4.36 - 4.66 (m, 1 H) 6.53 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.60 (m, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.30 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 11.76 (br. s., 1 H).

【 0 5 1 4 】

4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (H - 1 - 10) の調製

【 0 5 1 5 】

【化 1 8 7】



10

ピラゾール H - 1 - 9 (4 0 0 m g 、 1 . 3 1 m m o l) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (3 7 5 m g 、 1 . 7 0 m m o l) および 1 N の炭酸ナトリウム (4 m l 、 4 m m o l) の D M E 5 m l 中の混合物を窒素で 5 分間掃気した。次いで、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) クロリド (9 6 m g 、 0 . 1 3 1 m m o l) を加え、混合物を油浴中で加熱した。5 分以内に反応は暗色になった。8 0 °C での加熱をさらに 1 8 時間継続し、この時点で、さらなる 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン 1 5 0 m g およびさらなる 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (I I) クロリド 2 5 m g を加えた。脱ガスの後に、反応を密閉し、マイクロ波中に 8 0 °C で 6 0 分間置いた。混合物を濾過し、固体を水および M e O H ですすいだ。濾液を酢酸エチルと飽和 N a C l 水溶液に分配した。水性層を酢酸エチル (2 x) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和 N a C l 水溶液で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、真空中に濃縮して、粗製の茶色オイル (5 7 0 m g) にし、これを、逆相 H P L C により精製すると、H - 1 - 1 0 5 1 m g (収率 1 2 %) が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.50 (d, J=6.57 Hz, 6 H) 4.45 - 4.65 (s, 1 H) 5.79 (s, 2 H) 6.25 - 6.38 (m, 2 H) 6.45 (dd, J=3.41, 1.89 Hz, 1 H) 7.40 - 7.55 (m, 1 H) 7.71 - 7.86 (m, 1 H) 7.95 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.22 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 11.68 (br. s., 1 H).

20

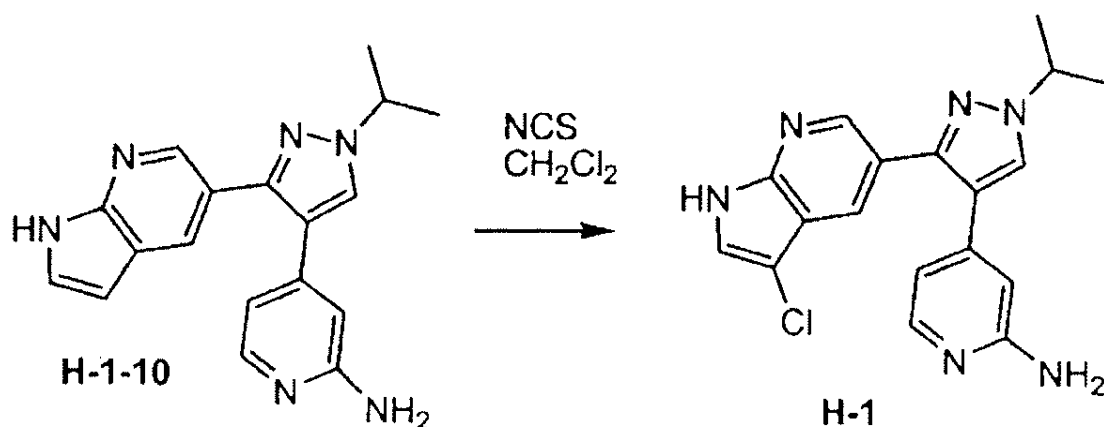
【 0 5 1 6】

30

4 - (3 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (H - 1) の調製

【 0 5 1 7】

【化 1 8 8】



40

4 - (1 - イソプロピル - 3 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン (H - 1 - 1 0) (4 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) および N - クロロスクシンイミド (1 9 . 3 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (2 m l) 中の混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。さらなるポーションの N

50

- クロロスクシンイミド (5 mg、0.04 mmol) を加え、攪拌を室温でさらに4時間継続した。反応を減圧下に濃縮し、残渣を逆相 HPLC により精製すると、4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン (H-1) 14 mg (収率 31%) が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.51 (d, J=6.82 Hz, 6 H) 4.43 - 4.69 (m, 1 H) 6.22 - 6.63 (m, 4 H) 7.72 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.30 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 12.08 (d, J=1.77 Hz, 1 H).

【0518】

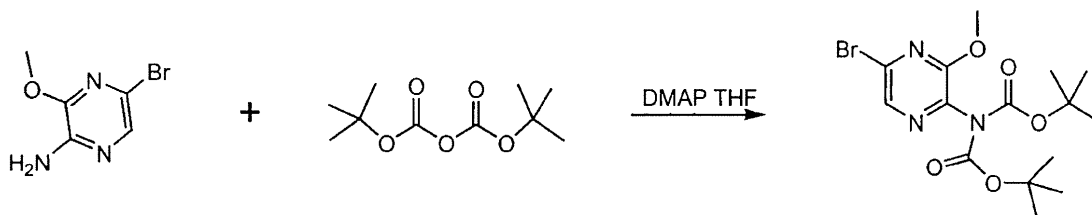
(実施例 I - 1)

(2S)-1-({ 4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル } アミノ)プロパン-2-オール の調製

I-1-1 の調製

【0519】

【化189】



I-1-1

5-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-アミン (4.05 g、19.8 mmol) の無水 THF 70 mL 溶液に、DMAP (1.24 g、10.1 mmol) を、続いて、boc 無水物 (10.4 g、47.6 mmol) を1回で室温で加えた。生じた混合物を室温で攪拌した。TLC により、出発物質が無くなったら、反応混合物を減圧下に濃縮して、コハク色のオイルにした。オイル残渣を3:1のヘキサン/EtOAc中でスラリー化すると、沈澱物が生じ、これを集めた。沈澱物をEtOAcに溶かし、pHが約5になるように多少の0.5NのHClを含む飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。粗製の生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(3:1のヘキサン/EtOAcで溶離)により精製すると、化合物 I-1-1 5.40 g が白色の固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.36 (s, 18 H) 3.99 (s, 3 H) 8.37 (s, 1 H).

【0520】

(2S)-1-({ 4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(トリメチルスタンニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル } アミノ)プロパン-2-オール (I-1-2) の調製

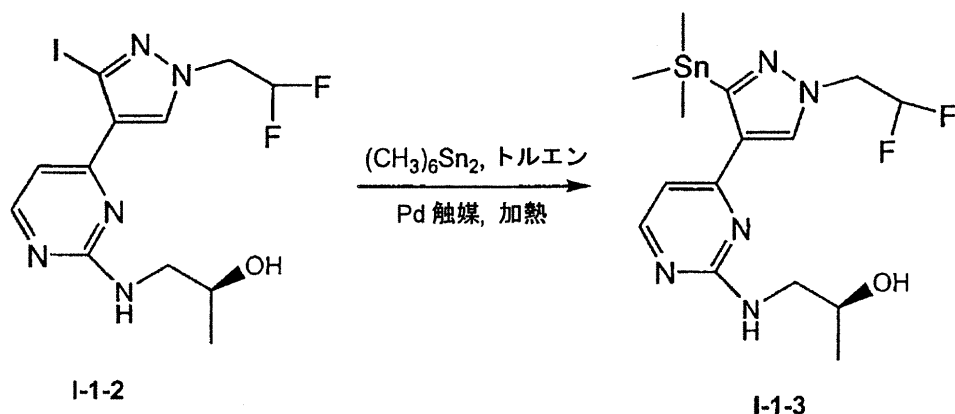
【0521】

10

20

30

【化 1 9 0】



10

(2S)-1-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール(2.0 g、4.9 mmol)およびヘキサメチルジスズ(1.9 g、5.9 mmol)のトルエン(15 mL)溶液を、窒素バブラーで5分間脱ガスし、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(566 mg、0.489 mmol)を加えた。生じた混合物を20 mLマイクロ波反応バイアルに密閉し、油浴中、90 で18時間、次いで110 で2時間加熱した。混合物を油浴から外し、室温に冷却した。混合物をシリカゲルにそのまま負荷し、ジクロロメタン中0~35%の酢酸エチルの勾配を溶離剤として使用して精製すると、I-1-3 1.26 g(58%)がオイルとして得られた。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.17 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 6.68 (d, J=5.31 Hz, 1

20

H), 6.15 (tt, J=55.52, 4.55, 4.42 Hz, 1 H), 5.23 (br. t, J=5.31 Hz, 1 H), 4.56 (td, J=13.52, 4.29 Hz, 2 H), 3.91 - 4.17 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 1 H), 3.28 - 3.48 (m, 1 H), 1.25 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 0.36 (t, J=28.55 Hz, 9 H)

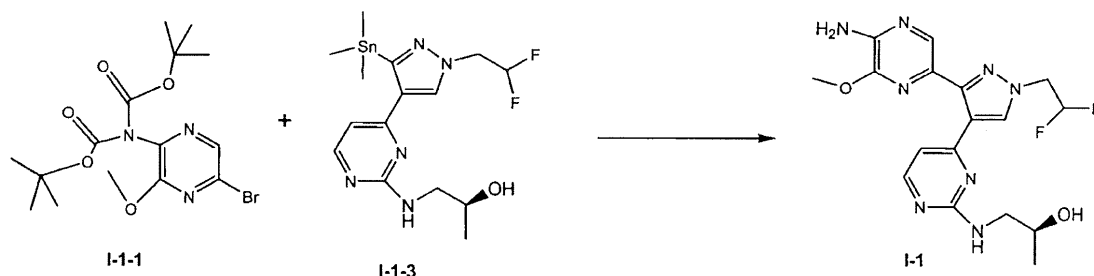
【0522】

(2S)-1-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール(I-1)の調製

30

【0523】

【化 1 9 1】



40

ジ-tert-ブチル(5-ブロモ-3-メトキシピラジン-2-イル)イミドジカーボネート(517 mg、1.28 mmol)、(2S)-1-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(トリメチルスタニル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール(570 mg、1.28 mmol)、ヨウ化銅(5 mg、0.026 mmol)のDMF(13 mL)中の混合物をN₂バブラーを用いて数分間脱酸素化し、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(74 mg、0.064 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波バイアルに密閉し、油浴中、100 で18時間加熱した。次いで、この混合物をマイクロ波中、170 で20分間加熱して、tert-ブトキシカルボニル基を加熱分解した。混合物を

50

酢酸エチルと飽和NaCl水溶液に分配した。多少の暗色の不溶性固体はどちらの相にも入らず、濾過により除去した。層を分離し、水性層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和NaCl水溶液でそれぞれ1回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、最小体積まで減らした。次いで、残渣をシリカゲルで、tert-ブチルメチルエーテルおよびジクロロメタン(1:1)の混合物中0~8%のメタノール(10%水酸化アンモニウムを含有)の勾配を溶離剤として使用して精製した。tert-ブトキシカルボニル基をまだ含有する少量の生成物がカラムから回収された。この物質をメタノール中10%の塩酸で70℃で2時間処理して、脱保護を完了した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配した。水性層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水(1x)、飽和NaCl水溶液(1x)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、最小体積まで減らした。次いで、残渣をシリカゲルで同様の方法で精製すると、生成物の第2バッチが得られた。バッチを合わせ、メタノールおよび水の混合物に溶かし、次いで、凍結乾燥させると、(2S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール(I-1) 180mg(33%)がフワフワした白色の固体として得られた。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) ppm 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 6.65 (d, J=5.31 Hz, 1 H), 6.27 (tt, J=54.95, 3.79 Hz, 1 H), 5.73 (br. t, J=4.93 Hz, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H), 4.58 (td, J=14.72, 3.66 Hz, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 1 H), 3.27 - 3.41 (br. m, 1 H), 3.06 - 3.23 (br. m, 1 H), 1.08 (d, J=6.32 Hz, 3 H).

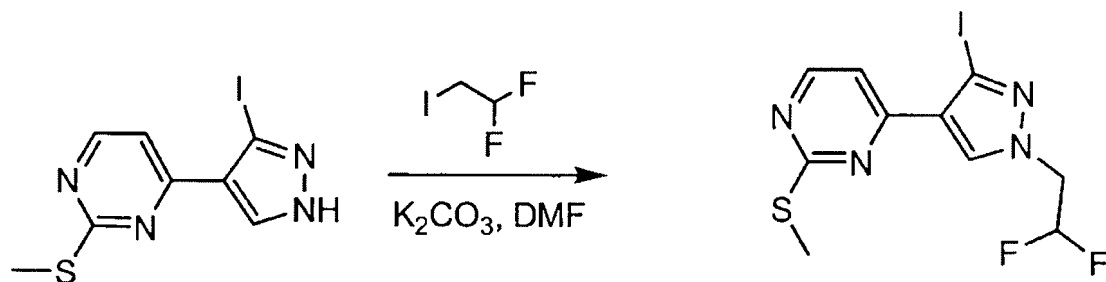
【0524】

(2S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-ヨード-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-オール(I-1-2)の調製

ステップ1:

【0525】

【化192】



I-1-2a

I-1-2b

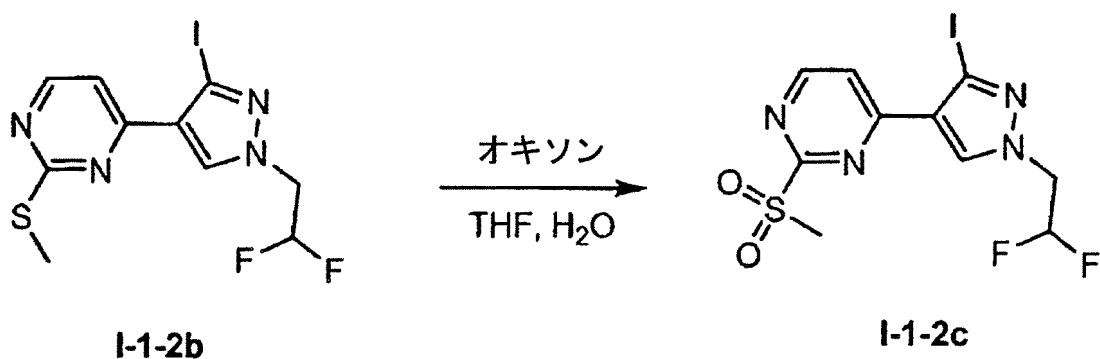
化合物I-1-2a(22g、69.2mmol)、1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(16g、83.3mmol)およびK₂CO₃(19.2g、0.138mol)のDMF(80mL)中の混合物を30℃で一晩攪拌した。TLC(EtOAc/石油エーテル=1:4)により、反応が完了したことが示されたら、DMFを減圧下に蒸発させた。残渣をEtOAc(500mL)に入れた。混合物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮すると、粗製の生成物が得られ、これを、SFCを介して精製すると、生成物(12.1g、45.8%)が黄色の固体として得られた。

【0526】

ステップ2:

【0527】

【化 1 9 3】



10

I - 1 - 2 b (1 0 g、2 6 . 2 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) 中の溶液に、オキシソ (2 4 g、3 9 . 1 m m o l) を 0 ~ 5 で加えた。添加の後に、混合物を室温で一晩攪拌した。T L C (E t O A c / 石油エーテル = 1 : 2) により、反応が完了したことが示され、混合物を 1 / 2 の体積まで濃縮し、次いで、E t O A c (2 0 0 m L) を加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、I - 1 - 2 c (1 0 . 9 g、1 0 0 %) が黄色の固体として得られた。

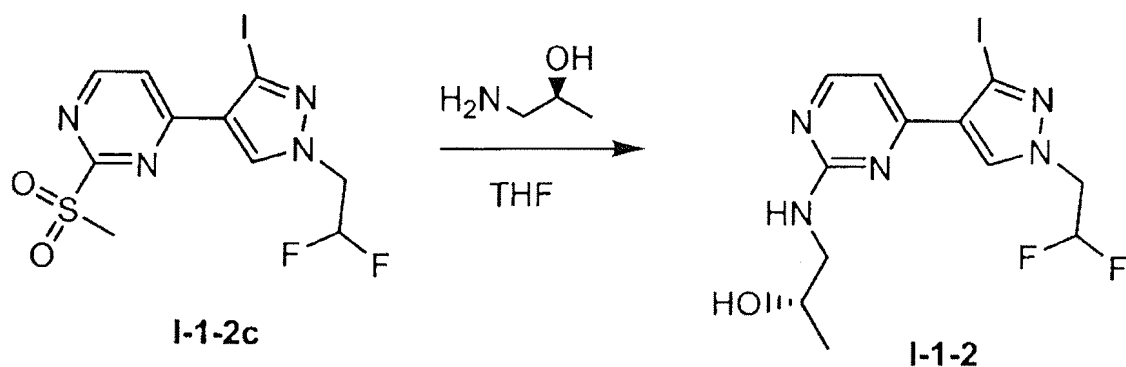
【 0 5 2 8】

ステップ 3 :

20

【 0 5 2 9】

【化 1 9 4】



30

I - 1 - 2 c (1 0 . 9 g、2 6 . 3 m m o l) および (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (7 . 9 g、0 . 1 0 5 m o l) の T H F (1 0 0 m L) 中の混合物を一晩還流加熱した。T L C (CH_2Cl_2 : MeOH = 1 0 : 1) により反応が完了したことが示されたら、E t O A c (3 0 0 m L) およびブライン (1 0 0 m L) を混合物に加え、層を分離した。有機層をブライン (8 0 m L \times 5) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物 I - 1 - 2 (1 0 . 1 g、9 3 . 9 %) が淡色の固体として得られた。

40

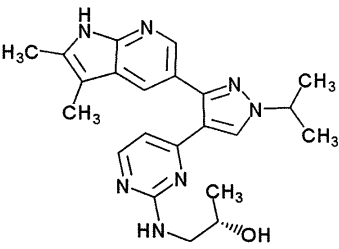
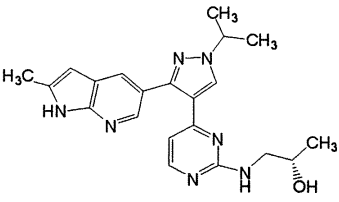
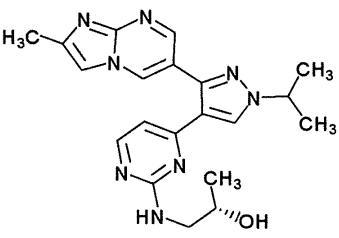
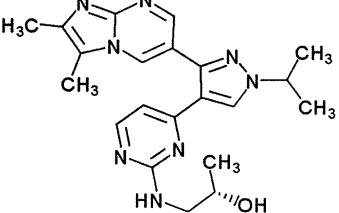
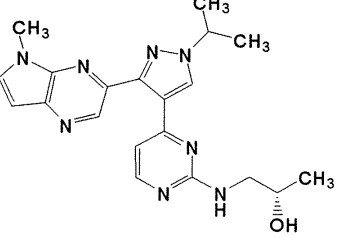
【 0 5 3 0】

【表 1 - 1】

表 1

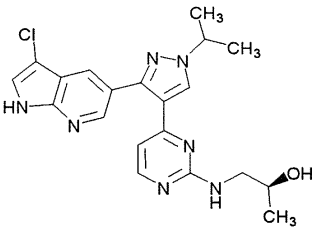
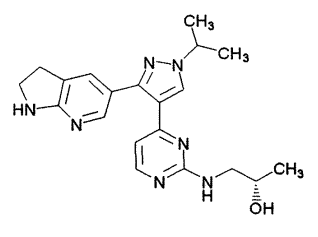
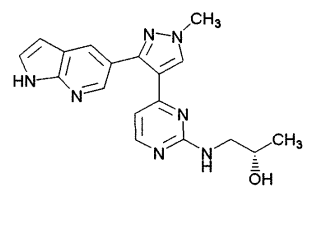
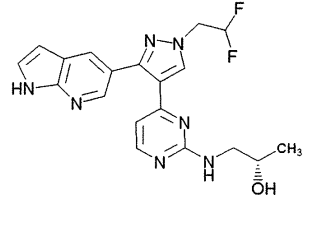
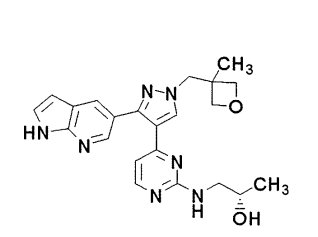
実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-1/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.71 (br. s., 1 H), 8.46 (br. s., 1 H), 8.01 - 8.23 (m, 3 H), 7.39 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=3.28 Hz, 2 H), 5.71 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.73 (m, 1 H), 3.70 (br. s., 1 H), 3.16 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 1.55 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 0.92 (br. s., 3 H). M+H: 378.2
B-2/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(6-メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.172 (s, 1H), 8.062 (s, 1H), 8.014-8.002 (d, 1H), 7.528-7.506 (d, 1H), 6.538-6.487 (m, 2 H), 4.528-4.497 (m, 2H), 3.782 (s, 1H), 3.100 (s, 1H), 2.835 (s, 3H), 1.504-1.429 (d, 6H), 1.058-1.045 (d, 3H). M+H: 368.4
B-3/B		(2S)-1-(4-(3-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.121 (s, 1H), 7.959-7.947 (d, 1H), 7.824 (s, 1H), 7.374 (s, 1H), 6.477 (s, 1H), 4.474-4.429 (m, 2H), 3.710 (s, 1H), 3.026 (s, 1H), 2.049 (s, 3H), 1.449-1.433 (d, 6H), 0.992-0.978 (d, 3H). M+H: 368.4
B-4/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(5-メチル-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.159 (s, 1H), 8.000-7.966 (m, 2H), 7.338 (s, 1H), 6.515 (s, 1H), 4.537-4.470 (m, 1H), 3.761 (s, 1H), 3.246-3.234 (s, 1 H), 3.087-3.077 (s, 1H), 2.908-2.901 (s, 3H), 2.086-2.055 (s, 3 H), 1.498-1.482 (d, 6H), 1.018 (s, 3H). M+H: 382.6
B-5/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.227 (s, 1H), 8.185-8.180 (d, 1H), 7.981-7.976 (d, 1H), 7.954-7.940 (d, 1H), 7.097 (s, 1 H), 6.479 (s, 1H), 4.567-4.500 (m, 1H), 3.591 (s, 1H), 3.035 (m, 1H), 2.840 (m, 1H), 2.219 (s, 3H), 1.511-1.494 (d, 6H), 0.798 (d, 3H). M+H: 392.2

【表 1 - 2】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-6/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.203 (s, 1H), 8.065-8.060 (d, 1H), 7.929-7.916 (d, 1H), 7.816-7.813 (d, 1H), 6.442 (s, 1H), 4.564-4.464 (m, 1H), 3.599 (s, 1H), 3.039-2.866 (m, 2H), 2.293 (s, 3H), 2.193 (s, 3H), 1.562-1.494 (d, 6H), 0.814 (s, 3H). M+H: 406.1
B-7/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.473 (s, 1H), 8.218 (s, 1H), 8.052-8.037 (d, 1H), 7.997-7.992 (d, 1H), 6.763 (s, 1H), 6.250 (s, 1H), 4.681-4.614 (m, 1H), 3.673 (s, 1H), 3.141-2.901 (m, 2H), 2.514-2.490 (d, 3H), 1.617-1.601 (d, 6H), 0.883 (s, 3H). M+H: 392.6
B-8/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.90 (br. s., 3 H) 1.60 (d, 6 H) 2.50 (s, 3 H) 2.92 (br. s., 1 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 4.57-4.76 (m, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.84 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H). M+H: 393
B-9/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-ジメチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.85 (br. s., 3 H) 1.60 (d, 6 H) 2.44 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.04 (br. s., 1 H) 3.66 (br. s., 1 H) 4.57-4.73 (m, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.67 (br. s., 1 H) 8.78 (br. s., 1 H). M+H: 409
B-10/B		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(5-メチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.95 (br. s., 3 H) 1.62 (d, 6 H) 2.94 (br. s., 1 H) 3.08 (br. s., 1 H) 3.69 (br. s., 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.61-4.75 (m, 1 H) 6.68 (d, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.11 (d, 1 H) 8.33 (br. s., 1 H) 8.69 (br. s., 1 H). M+H: 393

【 0 5 3 2 】

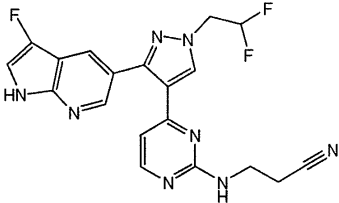
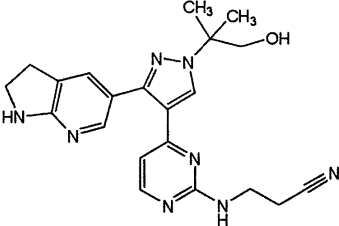
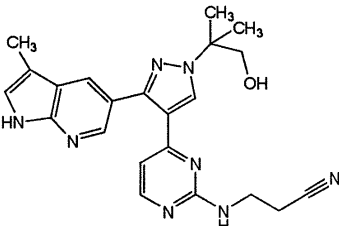
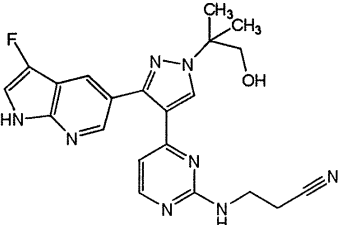
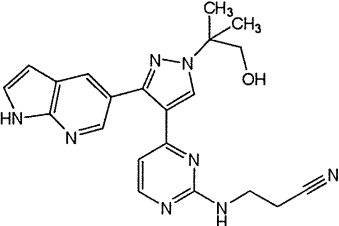
【表 1 - 3】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-11/B		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H) 1.63 (d, 6 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.41 (dd, 1 H) 3.95 (d, 1 H) 4.56 - 4.69 (m, 1 H) 5.37 - 5.45 (m, 1 H) 6.43 (d, 1 H) 7.31 (d, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 8.80 (s, 1 H). M+H 412.2
B-12/B		(2S)-1-(4-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H) 1.58 (d, 6 H) 3.11 (t, 2 H) 3.34 - 3.49 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 3.96 - 4.07 (m, 1 H) 4.50 - 4.60 (m, 1 H) 4.55 (s, 1 H) 5.38 (t, 1 H) 6.54 (d, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.09 (d, 1 H) 8.11 (s, 1 H). M+H: 380.4
B-13/B		(2S)-1-(4-(1-メチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.46 (br. s., 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.37 (不明, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.68 (t, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.88 - 4.00 (m, 1 H), 3.25 - 3.48 (m, 2 H), 1.17 (d, 3 H). M+H: 350.2
B-14/B		(2S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.15 (br. s., 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H), 7.36 (dd, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 4.56 (td, 1 H), 4.23 (br. s., 1 H), 3.86 - 4.04 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.35 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H 400.2
B-15/B		(2S)-1-(4-(1-(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.11 (br. s., 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 5.46 (t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.47 (d, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 3.89 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.26 - 3.36 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.17 (d, 3 H). M+H: 420.0

【表 1 - 4】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-16/B		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-シクロプロピルピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.74 (br. s., 1 H), 5.14 (br. s., 2 H), 4.41 - 4.63 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.54 - 2.73 (m, 1 H), 1.52 (d, 6 H), 0.58 - 0.71 (m, 2 H), 0.30 - 0.51 (m, 2 H). M+H: 366.2
B-17/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.28 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 5.53 (br. t, 1 H), 4.61 - 4.91 (m, 1 H), 4.34 (br. s., 1 H), 3.97 (br. s., 1 H), 3.05 - 3.48 (m, 6 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 460.0
B-18/B		(2S)-1-({4-[3-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.29 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 5.78 (br. s., 1 H), 5.21 (br. s., 2 H), 4.52 (td, 2 H), 3.90 - 4.08 (m, 1 H), 3.17 - 3.53 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.23 (d, 3 H). M+H: 390.2
B-19/B		3-({4-[3-(3-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.39 - 8.62 (m, 2 H), 8.20 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.41 - 4.74 (m, 1 H), 3.58 (br. s., 2 H), 2.53 (br. s., 2 H), 1.63 (d, 6 H, 水で一部不明確). M+H: 391.2
B-20/B		3-({4-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.56 (br. t, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 3.50 - 3.79 (m, 4 H), 3.11 (t, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.59 (d, 6 H). M+H: 375.2

【表 1 - 5】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-21/B		3-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 7.94 - 7.99 (m, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 5.56 (br. t, 1 H), 5.13 (br. s., 1 H), 4.43 - 4.66 (m, 1 H), 3.50 - 3.79 (m, 4 H), 3.11 (t, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.59 (d, 6 H). M+H: 413.2
B-22/B		3-({4-[3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d/MeOD-d4) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H, クロロホルムで一部不明確), 6.47 (d, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.56 (t, 2 H), 3.48 (t, 2 H), 2.98 (t, 2 H), 2.50 (t, 2 H), 1.49 (s, 6 H). M+H: 405.2
B-23/B		3-({4-[1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.73 (br. s., 1 H), 8.42 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 5.45 (t, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.46 - 3.71 (br. m, 2 H), 2.53 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.68 (s, 6 H, 水で一部不明確). M+H: 417.2
B-24/B		3-({4-[3-(3-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d/メタノール-d4) δ ppm 8.31 (d, 1 H), 8.04 - 8.08 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 3.74 (s, 2 H), 3.38 (br. s., 2 H), 2.35 (br. s., 2 H), 1.55 (s, 6 H)
B-25/B		3-({4-[1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.52 (br. s., 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.02 - 8.16 (m, 3 H), 7.37 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 5.59 (t, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 2.52 (s, 2 H), 1.67 (s, 6 H). M+H: 403.2

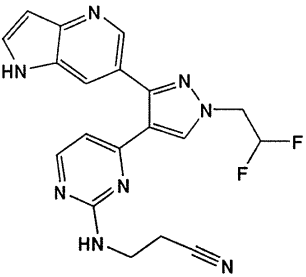
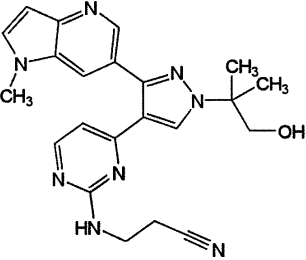
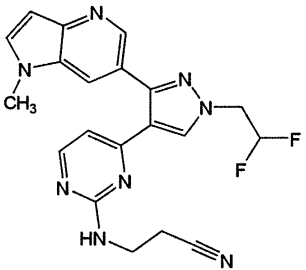
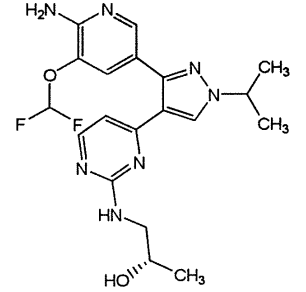
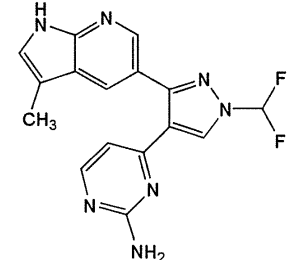
【表 1 - 6】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-26/B		N-{5-[4-{2-[(2-シアノエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-4-メチルピリジン-2-イル}アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.14 - 8.20 (m, 3 H), 8.12 (d, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 6.00 - 6.38 (m, 2 H), 5.35 (t, 1 H), 4.57 (td, 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 2.55 (br. s., 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H). M+H: 427.2
B-27/B		N-[1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル]-4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.72 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 6.65 (br. s., 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 6.30 (tt, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 4.61 (td, 2 H), 3.40 (br. s., 2 H), 2.23 (br. s., 2 H), 1.68 (br. s., 2 H), 1.29 (br. s., 2 H), 0.94 - 1.03 (m, 4 H). M+H: 529.2
B-28/B		3-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.60 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.63 (br. d, 1 H), 6.28 (tt, 1 H), 5.90 (br. t, 1 H), 4.60 (t, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.46 (br. s., 2 H). M+H: 370.2
B-29/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.87 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 6.04 - 6.45 (m, 3 H), 5.41 (t, 1 H), 4.60 (td, 2 H), 4.07 (br. s., 1 H), 3.86 - 4.01 (m, 1 H), 3.36 - 3.49 (m, 1 H), 3.25 (br. s., 1 H), 1.18 (d, 3 H). M+H: 400.2
B-30/B		3-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.95 (br. s., 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 1.68 (s, 9 H, 水で一部不明確). M+H: 394.2

【表 1 - 7】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-31/B		3-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.13 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 5.47 - 5.70 (br. m, 1 H), 4.98 (br. s., 2 H), 4.49 - 4.74 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 1.60 (d, 6 H, 水で一部不明確). M+H: 380.2
B-32/B		3-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.18 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 5.41 (br. t, 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.55 (td, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H). M+H: 402.2
B-33/B		3-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d3) δ ppm 9.73 (br. s., 1 H), 8.37 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 6.51 (dd, 1 H), 6.30 (tt, 1 H), 5.91 (br. t, 1 H), 4.62 (td, 2 H), 3.39 (br. s., 2 H), 2.40 (br. s., 2 H). M+H: 395.2
B-34/B		2-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-(2-({[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.81 (br. s., 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.42 (br. s., 1 H), 3.18 - 3.36 (br. m, 1 H), 2.12 (s, 6 H), 1.15 (br. d, 3 H). M+H: 437.2
B-35/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.88 (br. s., 3 H), 2.91 (br. s., 1 H), 3.10 (br. s., 1 H), 3.31 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.69 (t, 2 H), 6.32 (t, 1 H), 6.62 (br. s., 2 H), 7.57 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H). M+H: 415

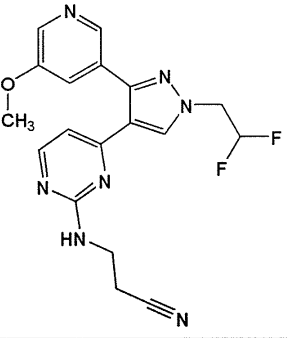
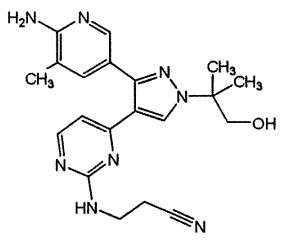
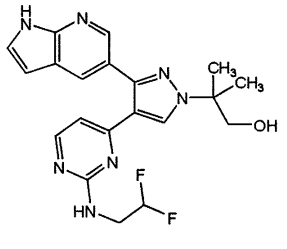
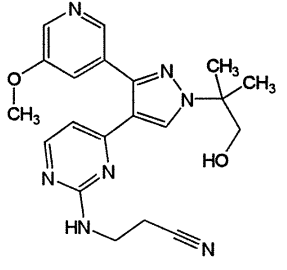
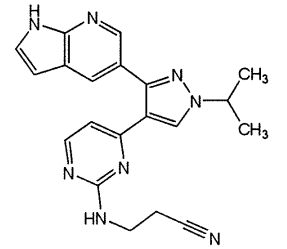
【表 1 - 8】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-36/B		3-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.26 (br. s., 2 H), 3.34 (br. s., 2 H), 4.57 - 4.75 (m, 2 H), 6.12 - 6.49 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H). M+H: 395
B-37/B		3-({4-[1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-3-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.68 (s, 6 H), 2.46 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 5.51 (t, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.71 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H). M+H: 417
B-38/B		3-({4-[1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-3-(1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.46 (br. s., 2 H), 3.53 (br. s., 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.48 - 4.68 (m, 2 H), 5.54 (t, 1 H), 6.01 - 6.41 (m, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.73 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H). M+H: 409
B-39/B		(2S)-1-[(4-{3-[6-アミノ-5-(ジフルオロメトキシ)-ピリジン-3-イル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.21 (d, 3 H), 1.58 (d, 6 H), 3.28 - 3.40 (m, 1 H), 3.40 - 3.58 (m, 1 H), 3.99 (td, 1 H), 4.55 (spt, Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 5.46 (t, 1 H), 6.55 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H). M+H: 420.2
B-40/B		4-[1-(ジフルオロメチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 6.38 (d, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 11.46 (s, 1 H). M+H: 342.0

【表 1 - 9】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-41/B		(2S)-1-((4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.07 (d, 3 H), 3.18 (br. s., 1 H), 3.27 (br. s., 1 H), 3.52 (br. s., 1 H), 3.79 (s, 3 H), 5.13 (br. s., 2 H), 5.82 (br. s., 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.45 (s, 1 H). M+H: 392.0
B-42/B		(2S)-1-((4-[3-(2-アミノピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.07 (d, 3 H), 1.52 (d, 6 H), 2.93 - 3.45 (m, 2 H), 3.63 (br. s., 1 H), 3.77 (br. s., 1 H), 4.54 (spt, 1 H), 5.54 (br. s., 2 H), 5.70 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1 H), 8.02 - 8.25 (m, 2 H), 8.52 (s, 2 H). M+H: 355.2
B-43/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6.45 (d, 1 H), 6.58 (br. s., 2 H), 7.77 (d, 1 H), 7.94 (t, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 12.17 (br. s., 1 H). M+H: 362.0
B-44/B		3-((4-[1-(ジフルオロメチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.34 (d, 3 H), 2.51 (br. s., 2 H), 3.59 (br. s., 2 H), 5.58 (t, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.96 (d, 1 H). M+H: 395.2
B-45/B		2-アミノ-5-[4-(2-((2S)-2-ヒドロキシプロピル]-アミノ)ピリミジン-4-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン-3-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.19 (d, 3 H), 1.55 (d, 6 H), 3.19 - 3.60 (m, 3 H), 3.88 - 4.08 (m, 1 H), 4.53 (spt, 1 H), 5.08 (br. s., 2 H), 5.68 (br. s., 1 H), 6.49 (d, 1 H), 7.16 (br. s., 1 H), 7.77 - 7.94 (m, 2 H), 7.99 (br. s., 1 H). M+H: 370.2

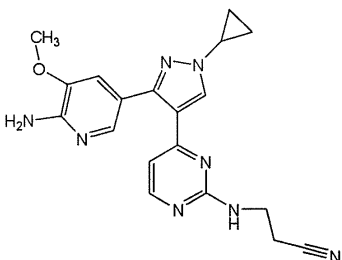
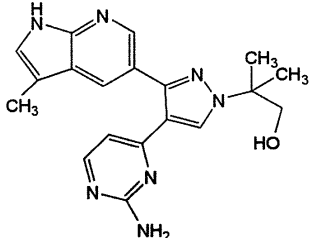
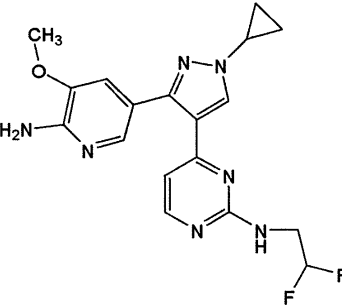
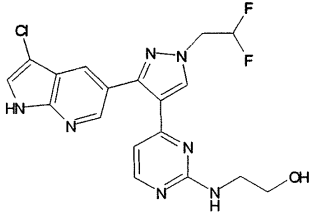
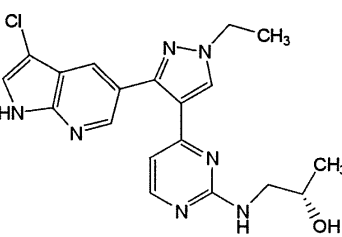
【表 1 - 10】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-46/B		3-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.59 (br. s., 2 H), 3.60 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.56 (td, 2 H), 5.46 (t, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 7.33 - 7.53 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.41 (s, 1 H). M+H: 386.2
B-47/B		3-({4-[3-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.56 (s, 6 H), 2.12 (s, 3 H), 2.54 (br. s., 2 H), 3.48 (d, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 5.07 (br. s., 2 H), 5.89 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.22 - 7.72 (m, 2 H), 8.06 (br. s., 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.18 (s, 1 H). M+H: 393.2
B-48/B		2-[4-{2-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オール	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.59 (s, 6 H), 3.19 - 3.71 (m, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 5.32 - 6.10 (m, 2 H), 6.49 (dd, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.90 - 8.16 (m, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.41 (br. s., 1 H), 9.97 (br. s., 1 H). M+H: 414.2
B-49/B		3-({4-[1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.59 (s, 6 H), 2.46 (br. s., 2 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.38 (br. s., 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.8 (br. s., 1 H), 6.70 (d, 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H). M+H: 394.2
B-50/B		3-({4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 2.38 (br. s., 2 H), 3.38 (br. s., 2 H), 4.58 (五重線, 1 H), 5.85 (t, 1 H), 6.50 (dd, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.92 - 8.14 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 9.69 (br. s., 1 H). M+H: 373.2

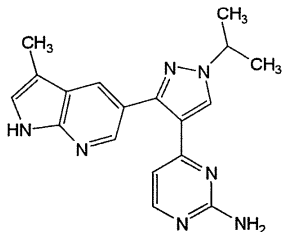
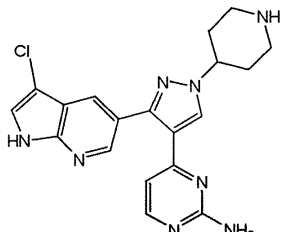
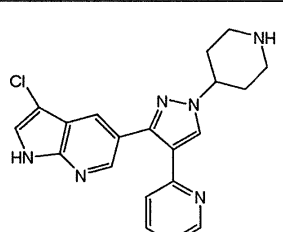
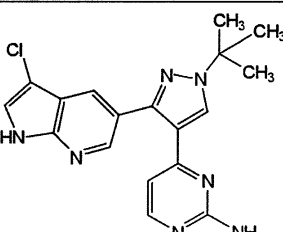
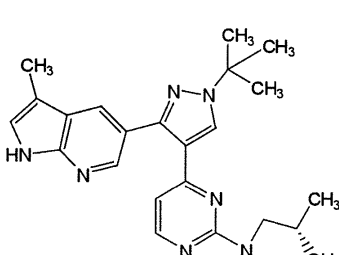
【表 1 - 1 1】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-51/B		3-({4-[1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 2.36 (br. s., 2 H), 2.52 (s, 3 H), 3.33 (br. s., 2 H), 4.59 (spt, 1 H), 5.84 (br. s., 1 H), 6.64 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 11.17 (br. s., 1 H). M+H: 388.2
B-52/B		3-({4-[3-(5-アセチル-6-アミノピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.53 (d, 6 H), 2.48 (s, 3 H), 2.55 (br. s., 2 H), 3.46 (br. s., 2 H), 4.56 (spt, 1 H), 5.87 (t, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.41 (d, 1 H). M+H: 391.2
B-53/B		3-{{4-[(1-イソプロピル-3-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ}-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 1.54 (d, 6 H), 2.44 (br. s., 2 H), 3.36 (br. s., 2 H), 4.58 (spt, 1 H), 5.88 (br. s., 1 H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (dd, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.75 (br. s., 1 H). M+H: 334.2
B-54/B		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.11 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.72 - 6.14 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H). M+H: 404.2
B-55/B		(2R)-2-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパン-1-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.12 (d, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.64 (br. s., 2 H), 6.59 (d, 1 H), 4.00 - 4.27 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H). M+H: 370.2
B-56/B		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.18 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.45 (br. s., 2 H), 6.43 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.79 (td, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 1.08 - 1.15 (m, 2 H), 0.94 - 1.05 (m, 2 H). M+H: 324.2

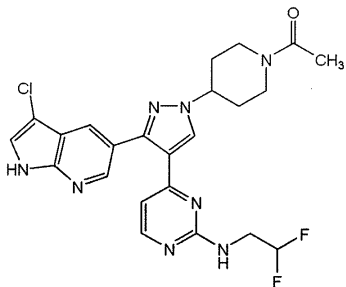
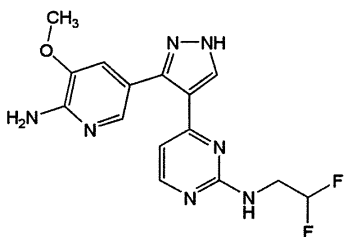
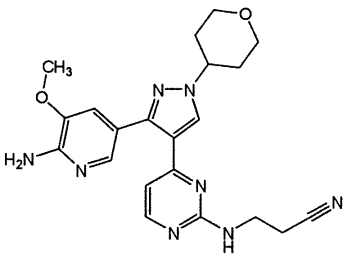
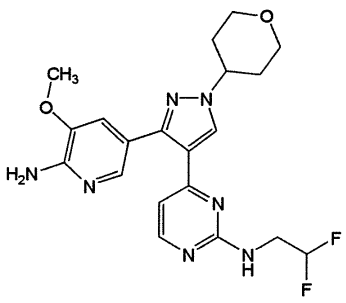
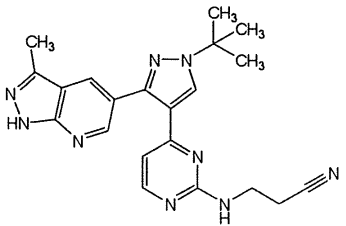
【表 1 - 1 2】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-57/B		3-((4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.33 (br. s., 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.09 (br. s., 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.85 (s, 2 H), 3.80 (td, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H). M+H: 377
B-58/B		2-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.39 (br. s., 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.47 (s, 2 H), 6.26 (d, 1 H), 5.14 (t, 1 H), 3.66 (d, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H). M+H: 364
B-59/B		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.21 (br.s., 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.04 (br. s., 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 - 3.86 (m, 1 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 1.11 - 1.21 (m, 2 H), 0.96 - 1.09 (m, 2 H). M+H: 388
B-60/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.08 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 6.44 (d, 1 H), 4.51 - 4.72 (m, 1 H), 1.53 (d, 6 H). M+H: 354
B-61/B		(2S)-1-((4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.08 (s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.27 (q, 2 H), 2.76 - 3.06 (m, 2 H), 2.31 (s, 2 H), 1.50 (t, 3 H), 0.71 (s, 3 H). M+H: 398

【表 1 - 13】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-62/B		4-[1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.43 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.54 - 4.74 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.52 (d, 6 H). M+H: 334
B-63/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.19 (d, 1 H), 9.21 (d, 1 H), 8.92 - 9.12 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 8.25 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 4.59 - 4.76 (m, 1 H), 3.32 - 3.51 (m, 2 H), 3.12 (s, 2 H), 2.15 - 2.38 (m, 4 H). M+H: 395.2
B-64B		3-クロロ-5-(1-ピペリジン-4-イル)-4-ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.14 (s, 1 H), 9.04 (d, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 4.59 - 4.71 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.04 - 3.18 (m, 2 H), 2.21 - 2.37 (m, 4 H). M+H: 380.2
B-65/B		4-[1-tert-ブチル-3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H), 6.37 (d, 1 H), 1.62 (s, 9 H). M+H: 368.2
B-66/B		(2S)-1-({4-[1-tert-ブチル-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.72 (br. s., 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.42 (d, 1 H), 5.49 (dd, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.23 - 3.34 (m, 1 H), 2.32 (d, 2 H), 1.69 (s, 9 H), 1.15 (d, J=6.32 Hz, 3 H). M+H: 406.25

【表 1 - 1 4】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-67/B		4-[1-(1-アセチルピペ リジン-4-イル)-3-(3- クロロ-1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-5-イル)-1 H-ピラゾール-4-イ ル]-N-(2,2-ジフルオロ エチル)-ピリミジン- 2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.06 - 2.14 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 2.75 - 2.84 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 3.69 (d, 2 H), 4.03 (d, 1 H), 4.46 (tt, 1 H), 4.83 (d, 1 H), 5.48 (t, 1 H), 5.83 (t, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 9.81 (br. s., 1 H)
B-68/B		4-[3-(6-アミノ-5-メト キシピリジン-3-イ ル)-1H-ピラゾール-4- イル]-N-(2,2-ジフルオ ロエチル)-ピリミジ ン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3.57 (br. s., 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 3 H), 5.82 (s, 1 H), 5.91 - 6.20 (m, 2 H), 6.50 - 6.77 (m, 1 H), 7.14 (br. s., 1H), 7.31 (t, 1 H), 7.53 - 7.82 (m, 1 H), 7.91 - 8.44 (m, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 13.21 (br. s., 1 H)
B-69/B		3-({4-[3-(6-アミノ-5- メトキシピリジン-3- イル)-1-(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)- 1H-ピラゾール-4-イ ル]ピリミジン-2-イ ル}アミノ)プロパン ニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.08 - 2.24 (m, 4 H), 2.66 (t, 2 H), 3.57 (td, 2 H), 3.68 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 - 4.18 (m, 2 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 5.47 (t, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H)
B-70/B		4-[3-(6-アミノ-5-メト キシピリジン-3-イ ル)-1-(テトラヒド ロ-2H-ピラン-4-イル)-1H- ピラゾール-4-イル]- N-(2,2-ジフルオロエ チル)-ピリミジン-2- アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.09 - 2.23 (m, 4 H), 3.57 (td, 2 H), 3.73 - 3.83 (m, 2 H), 3.83 - 3.87 (m, 3 H), 4.15 (dd, 2 H), 4.37 - 4.46 (m, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 5.25 (t, 1 H), 5.70 - 6.12 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H). M+H: 432.2
B-71/B		3-({4-[1-tert-ブチル-3- (3-メチル-1H-ピラゾ ロ[3,4-b]ピリジン-5- イル)-1H-ピラゾール- 4-イル]ピリミジン-2- イル}アミノ)プロパ ンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.63 (s, 9 H), 2.20 (br. s., 1 H), 2.50 (br. s., 3 H), 3.10 (br. s., 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.22 (br. s., 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.50 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 13.25 (s, 1 H). M+H: 402.2

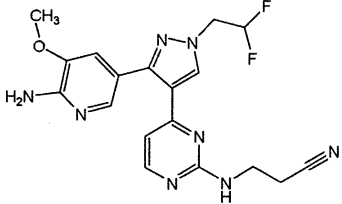
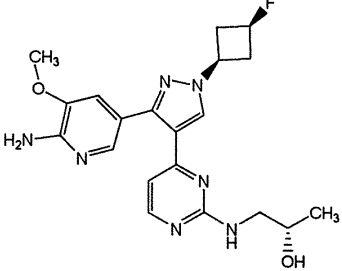
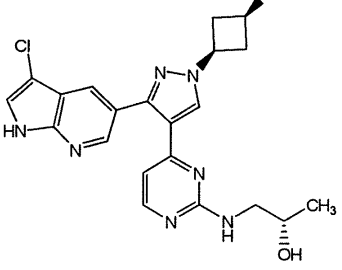
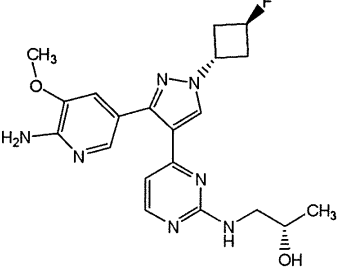
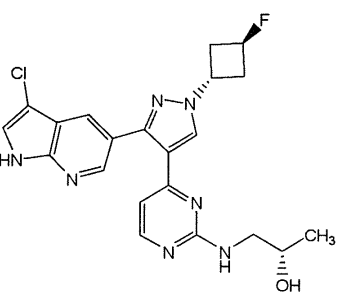
【表 1 - 15】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-72/B		3-({4-[1-tert-ブチル-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.66 (s, 9 H), 2.65 (t, 2 H), 3.11 (t, 2 H), 3.59 - 3.74 (m, 4 H), 4.59 (br. s., 1H), 5.38 - 5.52 (m, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.45 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 389.2
B-73/B		3-[(4-{3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.34 - 2.49 (m, 1 H), 2.49 - 2.66 (m, 3 H), 3.59 (br. s., 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 3 H), 3.99 (td, 1 H), 4.11 (dd, 1 H), 4.17 - 4.23 (m, 2 H), 5.04 - 5.09 (m, 1 H), 5.39 (t, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.42 (dd, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 8.39 (d, 1 H). M+H: 392.2
B-74/B		3-({4-[1-tert-ブチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.70 (s, 9 H), 2.51 (br. s., 2 H), 3.58 (br. s., 2 H), 5.47 (t, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 6.54 (dd, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 9.50 (br. s., 1 H). M+H: 387.2
B-75/B		3-[(4-{3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.32 - 2.50 (m, 2 H), 2.50 - 2.64 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 2 H), 4.00 (td, 1 H), 4.09 - 4.17 (m, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 2 H), 5.06 - 5.11 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 6.54 (dd, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.49 (d, 1 H), 9.39 (br. s., 1 H). M+H: 401.2
B-76/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H), 2.14 - 2.26 (m, 4 H), 3.23 - 3.36 (m, 1 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.59 (td, 2 H), 3.96 (td, 1 H), 4.16 (t, 1 H), 4.17 - 4.37 (m, 2 H), 4.46 (tt, 1 H), 5.54 (t, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 9.45 (br. s., 1 H). M+H: 454.1

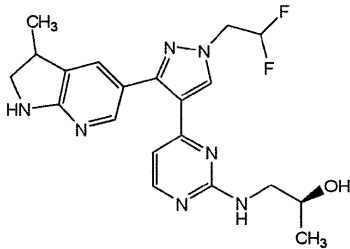
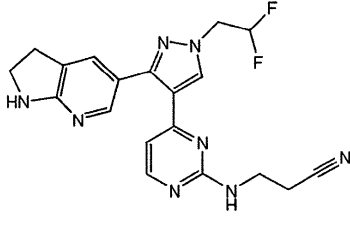
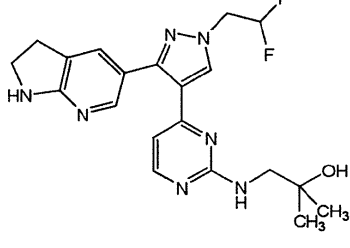
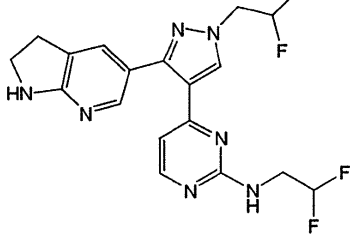
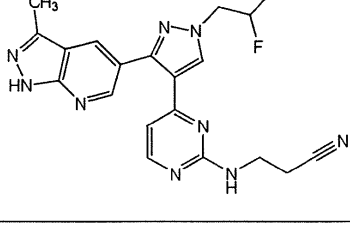
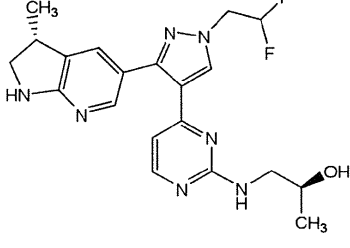
【表 1 - 16】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-77/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-ピペリジン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 (qd, 2 H), 1.98 (d, 2 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 3.02 (d, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 1 H), 6.58 (br. s., 1 H), 7.18 (br. s., 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.37 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H). M+H: 459.2
B-78/B		3-(4-(3-(5-アセチル-6-アミノピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.57 (s, 3 H), 2.64 (br. s., 2 H), 3.65 (q, 2 H), 4.55 (td, 2 H), 5.54 (br. s., 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H). M+H: 413.2
B-79/B		3-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.18 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 5.41 (br. t, 1 H), 4.94 (br. s., 2 H), 4.55 (td, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.71 (q, 2 H), 2.70 (t, 2 H). M+H: 402.2
B-80/B		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-4-{2-[(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル]-ベンゾニトリル	¹ H NMR (MeOD): δ 8.94(1H, s), 8.20(1H, d), 8.13(2H, d), 7.91(2H, d), 7.84(1H, d), 7.33(1H, d), 6.75(1H, d), 3.89(3H, s), 3.66(1H, t), 3.47(1H, t). M+H: 429
B-81/B		4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (MeOD): δ 8.36(1H, s), 8.30(1H, d), 8.25(1H, d), 8.13(1H, d), 8.09(1H, d), 7.55(1H, dd), 7.43(1H, d), 6.78(1H, d), 6.51(1H, d), 6.32(1H, t), 6.17(1H, m), 4.70(2H, td), 3.80(3H, s). M+H: 449

【表 1 - 17】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-82/B		3-(4-(3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.66 (t, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.53 (td, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 5.42 (t, 1 H), 6.22 (tt, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H)
B-83/B		3-(4-(3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 2.87 - 3.10 (m, 4 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.50 (br. s., 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.97 (dq, 1 H), 5.43 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H).
B-84/B		(S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-((1s,3s)-3-フルオロシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.13 (d, 3 H), 1.98 (s, 1 H), 2.89 - 3.14 (m, 4 H), 3.27 (dd, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 4.42 (q, 1 H), 4.99 (dq, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H)
B-85/B		(S)-1-(4-(3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-((1r,3r)-3-フルオロシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.77 - 2.91 (m, 2 H), 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 5.02 - 5.12 (m, 1 H), 5.34 - 5.55 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H)
B-86/B		(S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-((1r,3r)-3-フルオロシクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (d, 3 H), 2.81 - 2.93 (m, 2 H), 2.99 - 3.13 (m, 2 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 3.41 (s, 1 H), 3.96 (s, 1 H), 5.07 - 5.17 (m, 1 H), 5.35 - 5.58 (m, 1 H), 5.62 (d, 1 H), 6.43 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 9.69 (s, 1 H)

【表 1 - 18】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-87/B		(2S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.06 - 1.23 (m, 3 H), 1.39 (dd, 3 H), 3.32 - 3.35 (m, 1 H), 3.37 - 3.58 (m, 2 H), 3.59 - 3.89 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 4.71 (td, 2 H), 6.31 (tt, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.82 (d, 2 H), 8.17 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H)
B-88/B		3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.62 - 2.70 (m, 2 H), 3.12 (t, 2 H), 3.63 - 3.72 (m, 4 H), 4.52 (td, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 5.49 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.17 (d, 1 H)
B-89/B		1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.26 (s, 6 H), 3.11 (t, 2 H), 3.42 (d, 2 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 4.51 (td, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 5.49 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 8.11 (d, 1 H)
B-90/B		N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.11 (t, 2 H), 3.69 (td, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 4.52 (td, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 5.29 (t, 1 H), 5.86 (tt, 1 H), 6.21 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H)
B-91/B		3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.47 - 2.59 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 4.59 (td, 2 H), 5.54 (s, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 10.54 (s, 1 H)
B-92/B		(S)-1-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-((R)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 - 1.24 (m, 3 H), 1.35 (d, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 3 H), 3.82 (t, 1 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 4.52 (td, 2 H), 4.56 (s, 1 H), 5.42 (t, 1 H), 6.19 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H)

【表 1 - 19】

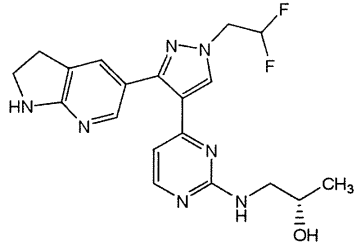
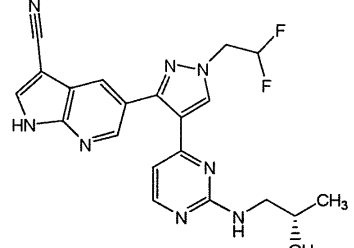
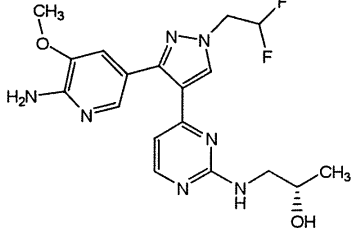
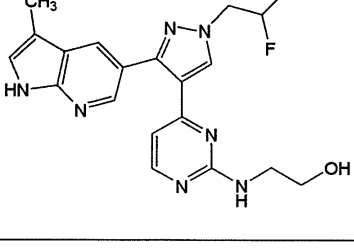
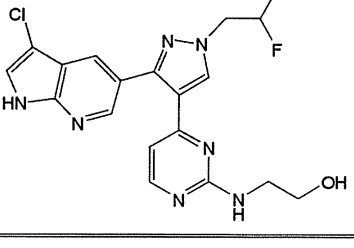
実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-93/B		3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.33 (d, 3 H), 2.40 - 2.61 (m, 2 H), 3.52 - 3.65 (m, 2 H), 4.58 (td, 2 H), 5.40 (t, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.57 (s, 1 H)
B-94/B		3-(4-(1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.69 (s, 6 H), 2.50 - 2.59 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 3.56 (t, 1 H), 3.57 - 3.65 (m, 2 H), 3.92 (d, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 10.30 (s, 1 H)
B-95/B		3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.58 - 2.73 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.63 - 3.70 (m, 2 H), 4.55 (td, 2 H), 6.20 (tt, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H)
B-96/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H). M+H: 434.1
B-97/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.49 - 4.73 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.84 - 4.12 (br. m, 1 H), 3.39 - 3.56 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 3 H), 1.63 (d, 6 H), 1.17 (d, 3 H). M+H: 426.2

【表 1 - 2 0】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-98/B		(2S)-1-[(4-{3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.20 (br. s., 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H, クロロホルムで一部不明確), 6.44 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.86 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.51 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H). M+H: 454.15
B-99/B		(2S)-1-[(4-{3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.17 (br. s., 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.45 - 5.65 (m, 2 H), 5.20 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 5.12 (t, 2 H), 3.85 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.37 - 3.53 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.37 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 426.1
B-100/B		(2S)-1-[(4-{1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.64 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 7.90 - 8.15 (m, 3 H), 7.11 (s, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 4.47 - 4.67 (m, 2 H), 4.32 (br. s., 1 H), 3.96 (br. s., 1 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 414.1
B-101/B		(2S)-1-[(4-{1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.14 (d, 3 H), 3.22 - 3.34 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.57 (td, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H). M+H: 418.2

【 0 5 5 0 】

【表 1 - 2 1】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-102/B		(2S)-1-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 (d, 3 H), 3.10 (t, 2 H), 3.33 - 3.41 (m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.68 (t, 2 H), 3.94 - 4.07 (m, 1 H), 4.50 (td, 2 H), 4.76 (s, 1 H), 5.60 (t, 1 H), 6.18 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 402.2
B-103/B		5-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-(2-{{(2S)-2-ヒドロキシプロピル}アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.20 (d, 3 H), 2.97 (dd, 1 H), 3.02 - 3.23 (m, 1 H), 3.60 - 3.79 (m, 1 H), 4.72 (td, 2 H), 6.34 (tt, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.17 - 8.26 (m, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H). M+H: 425.2
B-104/B		(2S)-1-({4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 3.33 - 3.42 (m, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.52 (td, 2 H), 4.82 (s, 2 H), 5.42 (t, 1 H), 6.20 (tt, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H). M+H: 406.2
B-105/B		2-({4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)エタノール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 3.76 (t, 2 H), 4.57 (td, 2 H), 5.41 (t, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (s, 2 H), 8.45 - 8.49 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H). M+H: 400.2
B-106/B		2-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)エタノール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.48 (dd, 2 H), 4.71 (td, 2 H), 6.30 (tt, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H). M+H: 420.2

【表 1 - 2 2】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-107/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.70 - 4.81 (m, 2 H), 6.38 (tt, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H). M+H: 376.2
B-108/B		4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.33 (s, 3 H), 4.56 (td, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 6.23 (td, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.75 (s, 1 H). M+H: 356.2
B-109/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.2-8.1 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.71 (m, 1 H), 3.74 (d, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 0.70 (s, 3H). M+H: 467.2
B-110/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(3-メトキシプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11 (d, 3 H), 2.22 (五重線, 2 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.38 (s, 3 H), 3.43 (t, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.33 (t, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H), 1.043 (br. s., 1 H). M+H: 442.2
B-111/B		(2S)-1-({4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.23 (d, 3 H), 1.59 (d, 6 H), 3.34 - 3.42 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.97 - 4.06 (m, 1 H), 4.52 - 4.61 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 5.38 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H). M+H: 384.2

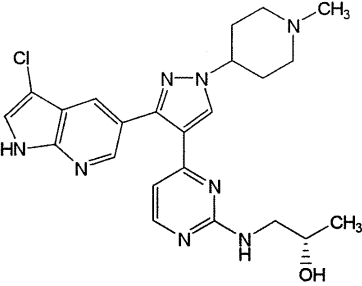
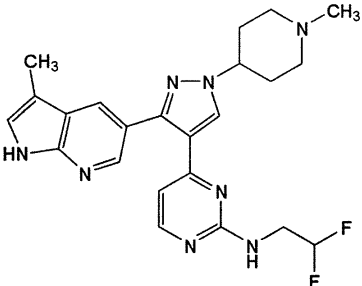
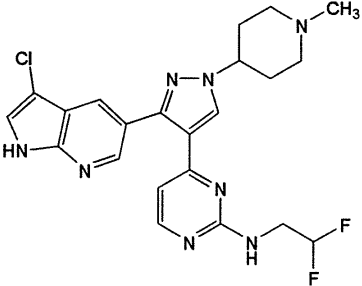
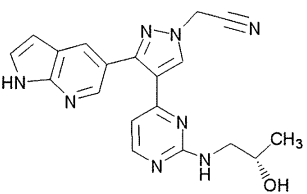
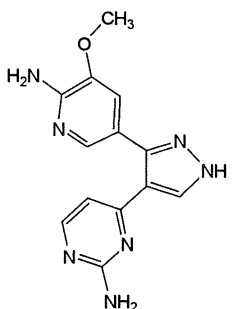
10

20

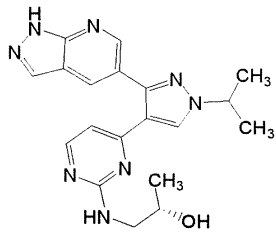
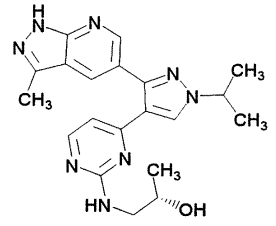
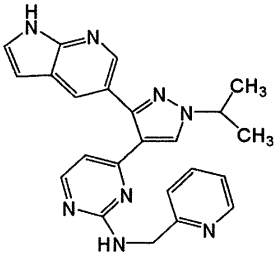
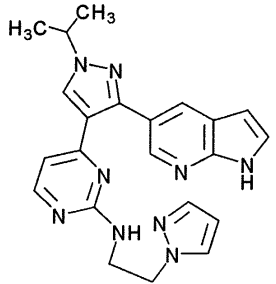
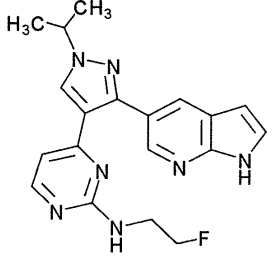
30

40

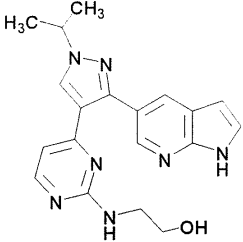
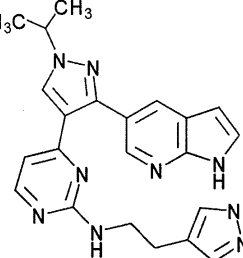
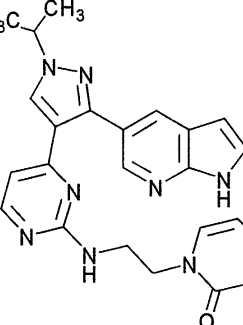
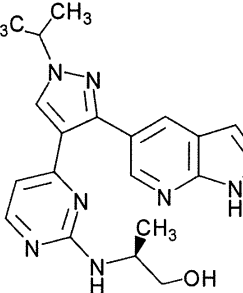
【表 1 - 2 3】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
B-112/B		(2S)-1-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.06 (d, 3 H), 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 2.21 (d, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.88 - 3.04 (m, 2 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.27 - 3.44 (m, 1 H), 3.78 - 3.98 (m, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 1 H), 5.48 (br. s., 1 H), 6.37 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 8.00 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 9.38 (br. s., 1 H). M+H: 467.2
B-113/B		N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(3-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.09 - 2.24 (m, 4 H), 2.26 - 2.33 (m, 5 H), 2.36 (s, 3 H), 2.99 - 3.08 (m, 2 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 5.27 - 5.36 (m, 1 H), 5.86 (t, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 3 H), 8.43 (d, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H). M+H: 453.2
B-114/B		4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2,2-ジフルオロエチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.00 - 2.15 (m, 6 H), 2.23 (s, 3 H), 2.84 - 3.04 (m, 2 H), 4.15 - 4.28 (m, 1 H), 5.55 - 5.87 (m, 1 H), 6.67 (br. s., 1 H), 7.26 (br. s., 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.49 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H). M+H: 473.2
C-1/C		[4-[2-((S)-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.78 (br. s., 1H), 8.42 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.05-8.14 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 6.42 - 6.56 (m, 2 H), 5.74 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2 H), 3.72 (br. s., 1 H), 3.19 (br. s., 1 H), 3.04 (br. s., 1 H), 0.95 (br. s., 3 H). M+H: 375.2
C-2/C		4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 13.99 (br. s., 1 H), 8.89 (d, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.89 (br. s., 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 4.58 (s, 3 H). M+H: 284

【表 1 - 2 4】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-1/D		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.84 (br. s., 3 H), 1.59 (d, 6 H), 2.86 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.65 (br. s., 1 H), 4.56 - 4.72 (m, 1H), 6.68 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 8.69 (br. s., 1 H). M+H 379
D-2/D		(2S)-1-(4-(1-イソプロピル-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, MeOH) δ ppm 0.84 (br. s., 3 H), 1.60 (d, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 2.85 (br. s., 1 H), 3.03 (br. s., 1 H), 3.63 (br. s., 1 H), 4.55 - 4.73 (m, 1 H), 6.70 (br. s., 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H). M+H: 393
D-3/D		4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 9.68 (br. s., 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.08 - 8.12 (m, 2 H), 8.06 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 6.46 - 6.51 (m, 2 H), 6.20 (t, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.48 (br. s., 2 H), 1.54 (d, 6 H). M+H: 411.2
D-4/D		4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51 (d, 6 H), 4.55 - 4.63 (m, 1 H), 6.16 (br. s., 1 H), 6.47 (br. s., 2 H), 6.86 (br. s., 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 2 H), 8.32 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.64 (br. s., 1 H); 4個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。 M+H: 414.2
D-5/D		N-(2-フルオロエチル)-4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 4.65 - 4.70 (m, 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 7.01 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.64 (br. s., 1 H); 2個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。 M+H: 365.2

【表 1 - 2 5】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-6/D		2-({4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)エタノール	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.60 (br. m., 1 H), 6.43 (br. s., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.3 (br. s., 2 H), 11.64 (br. s., 1 H); 4個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。M+H: 364.2
D-7/D		4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[2-(1H-ピラゾール-4-イル)エチル]ピリミジン-2-アミン	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, J=6.04 Hz, 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 6.84 (br. s., 1 H), 7.41 (br. s., 2 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.32 (br. s., 2 H); 4個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。M+H: 413.2
D-8/D		1-[2-({4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)エチル]ピリジン-2(1H)-オン	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.52 (br. s., 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.06 (br. s., 1 H), 6.32 (br. s., 1 H), 6.4 (br. s., 1 H), 6.50 (m, 2 H), 6.95 (br. s., 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); 4個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。M+H: 441.2
D-9/D		(2R)-2-({4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-1-オール	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.96 (br. s., 3 H), 1.50 (d, 6 H), 4.59 (br. m., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 6.39 (br. s., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 8.31 (br. s., 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); 3個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない。M+H: 378.2

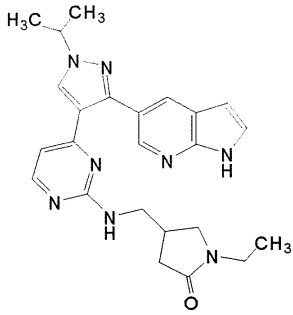
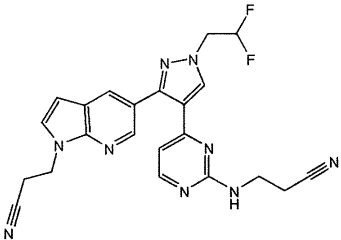
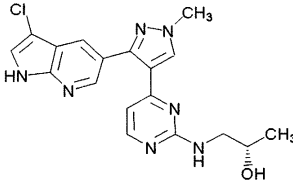
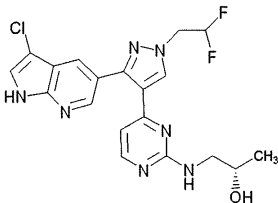
【 0 5 5 5 】

【表 1 - 2 6】

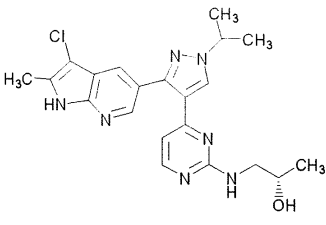
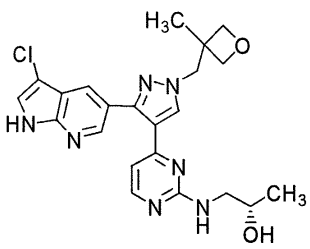
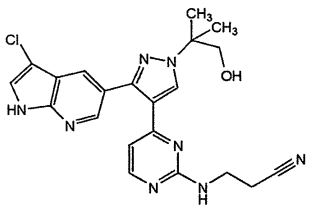
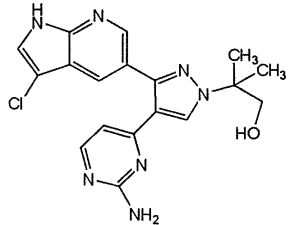
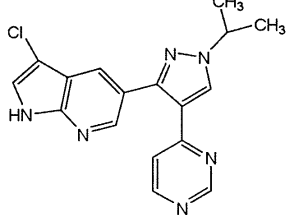
実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-10/D		N-[(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.28 (t, 3 H), 1.50 (d, 6 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 4.10 (br. s., 1 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 8.35 (br. s., 2 H), 11.63 (br. s., 1 H); 2個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない. M+H: 428.2
D-11/D		N-[(2,5-ジメチル-1,3-オキサゾール-4-イル)メチル]-4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 2.27 (br. s., 3 H), 4.10 (br. s., 2 H), 4.59 (br. m., 1 H), 6.45 (br. s., 1 H), 6.94 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.31 (br. s., 1 H), 8.35 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); 3個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない. 429.2
D-12/D		4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.55 - 4.62 (m, 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 6.96 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 1 H), 8.09 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 11.61 (br. s., 1 H); 9個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない. M+H: 404.2
D-13/D		4-[1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(2-メトキシエチル)-ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.59 (br. m., 1 H), 6.48 (br. s., 1 H), 6.72 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s., 2 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.34 (br. s., 1 H), 11.63 (br. s., 1 H); 7個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない. M+H: 378.2

【 0 5 5 6 】

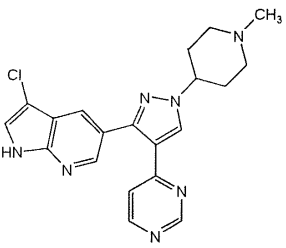
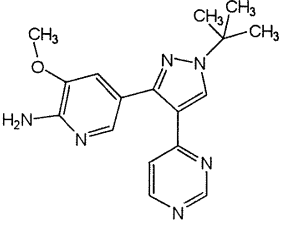
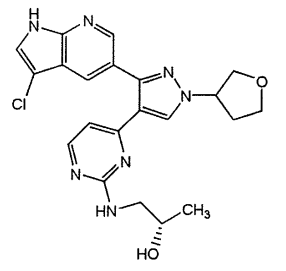
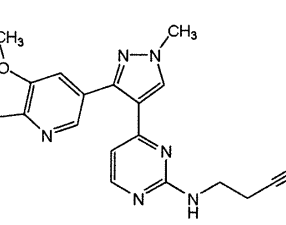
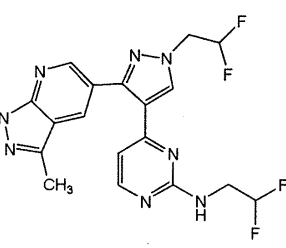
【表 1 - 2 7】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
D-14/D		1-エチル-4-[(1-メチル-2-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル]ピロリジン-2-オン	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.93 (br. s., 3 H), 1.50 (d, 6 H), 3.08 (br. s., 2 H), 4.58 (br. m., 1 H), 6.47 (br. s., 1 H), 7.05 (br. s., 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 1.63 (br. s., 1 H); 7個の脂肪族プロトンは、溶媒と水の共鳴と重複するため見えない. M+H: 445.2
D-15/D		3-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(1-シアノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.33 - 2.69 (m, 2 H), 3.02 (t, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 2 H), 4.56 (td, 2 H), 4.63 (dd, 2 H), 5.52 (t, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 8.47 (s, 1 H)
E-1/E		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.41 (br. s., 1 H), 8.56 (br. s., 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.96 (br. s., 1 H), 3.40 (br. s., 1 H), 3.25 - 3.35 (m, 1 H), 1.16 (d, 3 H). M+H: 384.1
E-2/E		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.44 (br. s., 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.21 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.24 (tt, 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 3.95 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.50 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.33 (m, 1 H), 1.14 (d, 3 H). M+H: 434.1

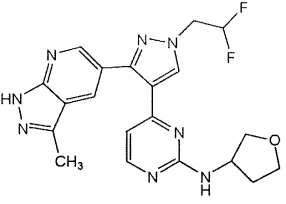
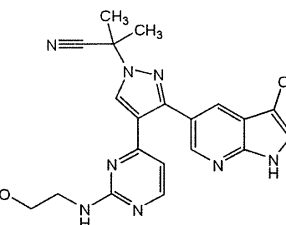
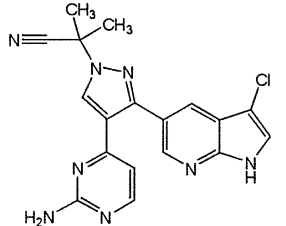
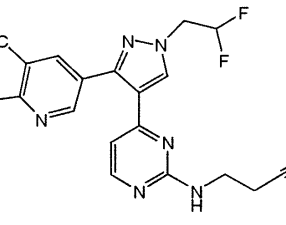
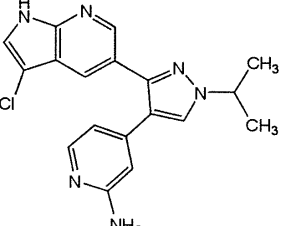
【表 1 - 2 8】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H	
E-3/E		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H), 8.40 (br. s., 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 6.46 (d, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 4.49 - 4.73 (m, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 3.84 - 4.12 (br. m, 1 H), 3.39 - 3.56 (br. m, 1 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 2.38 (br. s., 3 H), 1.63 (d, 6 H, 水で一部不明確), 1.17 (d, J=6.32 Hz, 3 H). M+H: 426.2	10
E-4/E		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 9.20 (br. s., 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.31 (d, 1 H, クロロホルムで一部不明確), 6.44 (d, 1 H), 5.52 (br. t, 1 H), 4.79 (d, 2 H), 4.48 (d, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.86 - 4.03 (br. m, 1 H), 3.36 - 3.51 (br. m, 1 H), 3.23 - 3.35 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H). M+H: 454.1	20
E-5/E		3-({4-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.13 (s, 1 H), 8.48 (d, 2 H), 8.23 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 6.63 - 6.91 (m, 1 H), 5.15 (t, 1 H), 3.73 (d, 2 H), 3.26 (br. s., 2 H), 2.32 (br. s., 2 H), 1.62 (s, 6 H). M+H: 437.2	30
E-6/E		2-[4-(2-アミノ-ピリミジン-4-イル)-3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.08 (br. s., 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 6.34 (d, 1 H), 5.11 (t, 1 H), 3.67 (d, 2 H), 1.55 (s, 6 H). M+H: 384.2	
F-1/F		3-クロロ-5-(1-イソプロピル-4-ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.15 (s, 1 H), 9.06 (d, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 4.59 - 4.80 (m, 1 H), 1.60 (d, 6 H). M+H: 339	40

【表 1 - 2 9】

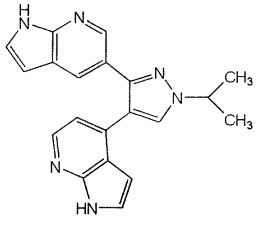
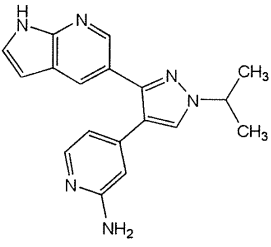
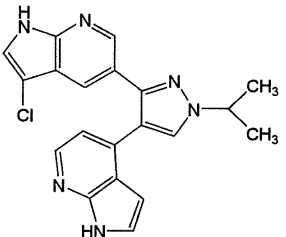
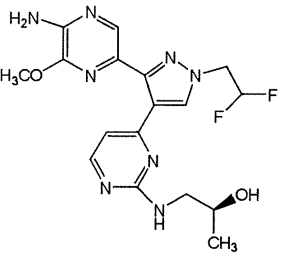
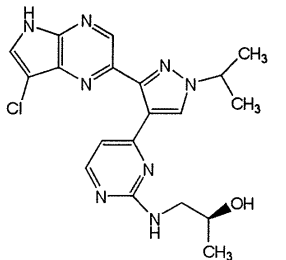
実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
F-2/F		3-クロロ-5-[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.11 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 5.72 - 6.14 (m, 1 H), 5.24 (t, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H). M+H: 394.2
F-3/F		5-(1-tert-ブチル-4-ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メトキシピリジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.04 (d, 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.61 (s, 9 H). M+H: 325.2
G-1/G		(2S)-1-(4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 11.281 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.217 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 0.92 (s, 3H). M+H: 440
G-2/G		3-({4-[3-(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.12 (d, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.91 (br. t, 1 H), 5.05 (br. s., 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 (br. q, 2 H), 2.61 (br. t, 2 H). M+H: 351.2
G-3/G		N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 11.18 (br. s., 1 H), 8.62 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.30 (t, 1 H), 5.67 - 5.93 (br. m, 2 H), 4.63 (td, 2 H), 3.47 (br. s., 2 H), 2.51 (s, 3 H). M+H: 421.2

【表 1 - 30】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
G-4/G		4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 10.81 (br. s., 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 6.47 (d, 1 H), 6.23 (tt, 1 H), 5.46 (br. s., 1 H), 4.58 (td, 2 H), 4.41 (br. s., 1 H), 3.92 (q, 1 H), 3.57-3.82 (br. m, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.15 (br. s., 1 H), 1.81 (br. s., 1 H). M+H: 427.2
G-5/G		2-[3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-4-{2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.12 (s., 6 H), 3.48 (br. s., 2 H), 3.73 (br. S, 2 H), 6.50 (d, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 10.01 (br, s, 1 H). M+H: 423
G-6/G		2-[4-(2-アミノピリミジン-4-イル)-3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.13 (s., 6 H), 5.68 (br. s., 2 H), 6.49 (d, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 10.06 (br, s, 1 H). M+H: 379
G-7/G		3-(4-(3-(6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-プロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.09 (s, 3 H), 2.55 - 2.79 (m, 2 H), 3.36 - 3.57 (m, 2 H), 4.51 - 4.84 (m, 2 H), 6.09 - 6.72 (m, 3 H), 7.36 (br. s., 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.38 (br. s., 1 H), 11.90 (s, 1 H). M+H: 385.2
H-1/H		4-(3-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51 (d, 6 H), 4.43 - 4.69 (m, 1 H), 6.22 - 6.63 (m, 4 H), 7.72 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.92 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 12.08 (d, 1 H). M+H: 353.2

【 0 5 6 0 】

【表 1 - 3 1】

実施例 番号/ 方法	構造	構造名	¹ H NMR/MS (m/z +1) M+H
H-2/H		4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.50 (d, 6 H), 4.45 - 4.65 (s, 1 H), 5.79 (s, 2 H), 6.25 - 6.38 (m, 2 H), 6.45 (dd, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 1 H), 7.71 - 7.86 (m, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 11.68 (br. s., 1 H). M+H: 319.2
H-3/H		4-(1-イソプロピル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 4.56 - 4.72 (m, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 11.62 (br. s., 2 H). M+H: 343.2
H-4/H		3-クロロ-5-(1-イソプロピル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55 (d, 6 H), 4.53 - 4.76 (m, 1 H), 6.18 (dd, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 11.64 (br. s., 1 H), 11.99 (br. s., 1 H). M+H: 377.2
I-1/I		(2S)-1-({4-[3-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ ppm 8.05 - 8.15 (m, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.27 (tt, 1 H), 5.73 (br. t, 1 H), 5.34 (br. s., 2 H), 4.58 (td, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.54 (br. s., 1 H), 3.27 - 3.41 (br. m, 1 H), 3.06 - 3.23 (br. m, 1 H), 1.08 (d, 3 H). M+H: 407.2
I-2/I		(2S)-1-({4-[3-(7-クロロ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (br. s.の上にs., 2 H), 8.20 (br. s., 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 4.57 - 4.79 (m, 1 H), 3.66 (br. s., 1 H), 2.91 (br. s., 2 H), 1.64 (d, 6 H), 0.91 (br. s., 3 H). M+H: 413.2

【0561】

(実施例 J)

Raf 生化学的アッセイ

本発明の化合物を b-Raf に対する効力に関して、in vitro キナーゼアッセイを使用して評価した。Raf キナーゼ活性を、ATP から特異的 Raf 基質 Mek1 への放射線標識 32-P ホスフェートの移動を決定することにより in vitro で測定する。全長野生型 b-Raf を組換え形態で発現させ、細菌または昆虫細胞から精製する

10

20

30

40

50

。組換えMek1は、E.コリ(E.coli)細菌細胞から精製する。一アッセイ形式(G1と称される)では、全長野生型Mek1を、b-Raf基質として使用する。第2アッセイ形式(G2と称される)では、全長K97R Mek1突然変異体をb-Raf基質として使用する。

【0562】

in vitroキナーゼアッセイを、50mMのHepes(pH7.4)、5nMのb-Raf、0.8μMのMek1、10mMのMgCl₂、25μMのATP、0.002%(v/v)のTween-20、5μg/mLのロイペプチン、1.2mMのDTT、2%(v/v)のDMSO、0.2~1.0μCiの[³²P]ATPを1ウェル当たり含有する溶液で行う。

10

【0563】

アッセイを、96ウェルポリプロピレン丸底プレートのウェルで行い、ここで、各ウェルは、アッセイミックス43.5μLおよび阻害剤化合物またはDMSO媒体1.5μLを含有する。b-Rafミックス15μLを加え、プレートをプレート振盪機上で振盪し、周囲温度で10分間予備インキュベーションする。ATPミックス15μLを加え、振盪することにより、反応を開始する。40分後に、0.5MのEDTA(pH7.4)25μLを加えることにより、反応を停止する。

【0564】

停止した反応物60μLを、96ウェルナイロン66Biodyne AメンブレンSilent Screenフィルタープレート(Nalge/Nunc:256081)のウェルに移す。ウェルを濾過し、0.85%リン酸で5回洗浄する。フィルターを、0.85%リン酸約50mLを伴うトレイに入れ、軌道振盪機上で10分間静かに回転させる。手順を、新たな0.85%リン酸で一度繰り返す。ATPミックス0.5μLの5つの試料もまた、特異的活性を算出するために濾紙上にスポットする。フィルターを1時間空気乾燥させ、Amersham Biosciences Storage Phosphor Screen上のセロファンラップの間に挟み、少なくとも一晩にわたって展開させる。Molecular Dynamics Storm 840 phosphor imagerを使用して、イメージを読み取る。スポットの体積を、ImageQuant 5.1を使用して算出する。

20

【0565】

[³²-P]ATPの特異的活性、Mek1への³²-P導入およびb-Raf濃度から、Rafキナーゼ活性を算出する。

30

【0566】

(実施例K)

Raf細胞アッセイ

本発明の化合物をb-Rafに対する効力に関して、細胞アッセイを使用して次のように評価した。細胞におけるRafキナーゼの活性を、in vivoでRafキナーゼによりリン酸化される部位であるセリン217/221でのMek1/2のリン酸化レベルを測定することにより決定する。Mek1/2セリン酸化は、抗ホスホ-Mek1/2抗体(Cell Signaling #9121)を使用してELISA形式で測定する。

40

【0567】

健康な発育ヒト黒色腫A2058細胞(b-Raf突然変異を内包する)をアッセイのために使用する。A2058細胞を10%FBS DMEM媒体中で増殖させる。細胞が85%+コンフルエンスに近くなったら、細胞をPBSで1回すすぎ、トリプシン/EDTAで3分間トリプシン処理する。細胞を10%FBS DMEMに再懸濁させ、1000rpmで5分間遠心分離する。細胞を10%FBS DMEMに再懸濁させ、細胞カウンターでカウントする。細胞を50000細胞/ウェルで、10%FBS DMEM中100μL/ウェルの体積で、96ウェル平底プレートに播種する。陰性対照ウェルには、細胞なしで、10%FBS DMEM媒体100μLのみを与える。プレートを、細胞

50

培養インキュベーター中、5% CO₂、37℃で一晩インキュベーションする。

【0568】

2日目に、試験化合物を、10% FBS DMEM媒体中で調製し、11種の試験濃度のために1:3で連続希釈する。化合物の各濃度を二重に試験する。化合物溶液を25 µL/ウェルで、細胞プレート中の対応するウェルに加え、媒体(10% FBS DMEM中0.5%のDMSO)25 µL/ウェルを陰性対照ウェル(無細胞)および陽性対照ウェル(化合物なしの細胞)に加える。プレートを、細胞培養インキュベーター中、5% CO₂、37℃で1時間インキュベーションする。1時間のインキュベーションの後に、媒体を除去し、細胞溶解緩衝液100 µL/ウェルを細胞プレートに加え、プレートを室温で15分間振盪する。15分後に、細胞溶解産物をELISAプレート(抗-Mek1抗体でプレコーティング、Cell Signaling #2352)に移し、プレートを静かに振盪しながら室温で2時間インキュベーションする。2時間後に、ウェルの内容物を吸引し、ウェルを洗浄緩衝液で4回洗浄する。ホスホ-Mek1/2検出抗体(Cell Signaling #9121)100 µLを各ウェルに加え、プレートを静かに振盪しながら室温で1時間インキュベーションする。1時間後に、ウェルを吸引し、洗浄緩衝液で4回洗浄する。抗ウサギIgG HRP-結合抗体(Cell Signaling #7074)100 µLを各ウェルに加え、プレートを静かに振盪しながら室温で1時間インキュベーションする。1時間後に、ウェルの内容物を吸引し、ウェルを洗浄緩衝液で4回洗浄する。TMB基質溶液(Sigma #T0440)100 µLを各ウェルに加え、プレートを静かに振盪しながら室温で10から20分間インキュベーションする。発色の後に、停止溶液(1Nの塩酸)100 µLを各ウェルに加えて、発色を停止する。プレートを450 nmで、ELISAプレートリーダーで読み取る。

【0569】

10

20

【表 2】

表 2 : B-R a f 生化学的および細胞活性データ

実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	b-Raf K_i (μ M)	b-Raf 阻害% @ 1 μ M	実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	b-Raf K_i (μ M)	b-Raf 阻害% @ 1 μ M
B-1	0.154	0.0005	102	D-2	0.109	0.0003	
B-2	8.67	0.012	97	D-3	1.81	0.0083	93
B-3	0.815	0.011	98	D-4	0.149	<0.0001	100
B-4	3.37	0.272	74	D-5	0.182	0.0005	100
B-5	0.007	0.0002		D-6	0.369	0.00136	101
B-6	0.044	0.0015		D-7	0.386	0.0005	99
B-7	4.01	0.0103		D-8	0.542	0.0007	100
B-8	8.49	10624		D-9	0.918	0.0016	100
B-9	9.26	0.002		D-10	0.923	0.002	100
B-10	5.96	0.005		D-11	1.32	0.0008	100
B-11	0.007	<0.0001		D-12	1.52	0.0014	99
B-12	0.45	0.0016		D-13	2.99	0.0007	100
B-13	6.27	0.0227		D-14	3.14	0.0048	99
B-14	0.51	0.0007	100	E-1	0.223	0.0015	
B-15	3.25	0.0062		E-2	0.015	<0.0001	100
C-1	0.483	0.0039		E-3	0.165	0.0006	
D-1	1.98	0.0033		E-4	0.188	0.0019	

【 0 5 7 0 】

10

20

30

【表 3 - 1】

表 3

実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)
B-16	0.024	B-56	0.0833	B-96	0.0141
B-17	0.0619	B-57	0.00295	B-97	0.174
B-18	0.58	B-58	0.00986	B-98	0.146
B-19	0.00271	B-59	0.00686	B-99	0.235
B-20	0.00664	B-60	0.044	B-100	0.00429
B-21	0.00195	B-61	0.0673	B-101	0.107
B-22	0.0263	B-62	0.0481	B-102	0.509
B-23	0.000428	B-63	0.0437	B-103	3.8
B-24	0.00326	B-64	0.0617	B-104	0.00962
B-25	0.00598	B-65	0.00904	B-105	0.00946
B-26	2.2	B-66	0.00287	B-106	0.0105
B-27	0.184	B-67	0.0092	B-107	0.00806
B-28	0.538	B-68	0.0256	B-108	0.0112
B-29	9.39	B-69	0.00298	B-109	0.00469
B-30	0.0002	B-70	0.00233	B-110	0.144
B-31	0.0005	B-71	0.0028	B-111	0.00613
B-32	0.001	B-72	0.00815	B-112	0.0162
B-33	0.00448	B-73	0.0635	B-113	0.00148
B-34	0.0295	B-74	0.00533	B-114	0.00222
B-35	0.193	B-75	0.0238	C-2	1.31
B-36	0.458	B-76	0.012	D-15	0.107
B-37	0.044	B-77	0.0304	E-5	0.000836
B-38	0.0187	B-78	0.0088	E-6	0.00898
B-39	0.0878	B-79	0.001	F-1	0.0499
B-40	0.0482	B-80	0.0953	F-2	0.196
B-41	0.0785	B-81	0.0715	F-3	0.0554
B-42	5.65	B-82	0.000627	G-1	0.0163
B-43	0.0441	B-83	0.0123	G-2	0.00524
B-44	0.00137	B-84	0.0187	G-3	0.0229
B-45	0.319	B-85	0.0219	G-4	0.774
B-46	0.016	B-86	0.0306	G-5	0.0199
B-47	0.0862	B-87	0.51	G-6	0.0173
B-48	0.0303	B-88	0.00693	G-7	0.0285

【表 3 - 2】

実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)	実施例 番号	pMEK IC50 (μ M)
B-49	0.0224	B-89	0.284	H-1	0.026
B-50	0.00729	B-90	0.0434	H-2	1.02
B-51	0.011	B-91	0.00494	H-3	0.427
B-52	0.00930	B-92	0.28	H-4	0.0663
B-53	1.32	B-93	0.000275	I-1	2.79
B-54	0.00124	B-94	0.0133	I-2	0.02
B-55	0.0636	B-95	1.67		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(72)発明者 ジングロン グ ジーン キュイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 ジュディス ギール ディール

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 ダンリン グ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 チュアングキシング グオ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 マリー キャサリン ジョンソン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 ロバート スティーヴン カニア

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 スーザン エリザベス ケファート

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 マリア アンジェリカ リントン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 インドラワン ジェームス マックアルピン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 メイソン アラン ペアリッシュ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ
 ーポレーテッド内

(72)発明者 シンシア ルイーズ パルマー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ市 サイエンス・センター・ドラ
 イブ 1 0 7 7 7 ア・ファイザー・カンパニー アグロン・ファーマシューティカルズ・インコ

ーボレーテッド内

審査官 富永 保

- (56)参考文献 特表2004-521901(JP, A)
特表2006-507353(JP, A)
特表2004-521915(JP, A)
特表2006-501183(JP, A)
国際公開第00/075131(WO, A1)
特表2005-517675(JP, A)
SAWYER, J. SCOTT, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2003年 9月11日, V46 N19, P39
53-3956

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