

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5480813号
(P5480813)

(45) 発行日 平成26年4月23日 (2014. 4. 23)

(24) 登録日 平成26年2月21日 (2014. 2. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 103 (全 197 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-534154 (P2010-534154)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月13日 (2008. 11. 13)
 (65) 公表番号 特表2011-503194 (P2011-503194A)
 (43) 公表日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/083319
 (87) 国際公開番号 W02009/064835
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009. 5. 22)
 審査請求日 平成23年11月8日 (2011. 11. 8)
 (31) 優先権主張番号 60/988, 606
 (32) 優先日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505193450
 インサイト・コーポレイション
 INCYTE CORPORATION
 アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ
 ィルミントン、ルート141・アンド・ヘ
 ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・
 イー336、イクスペリメンタル・ステー
 ション
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

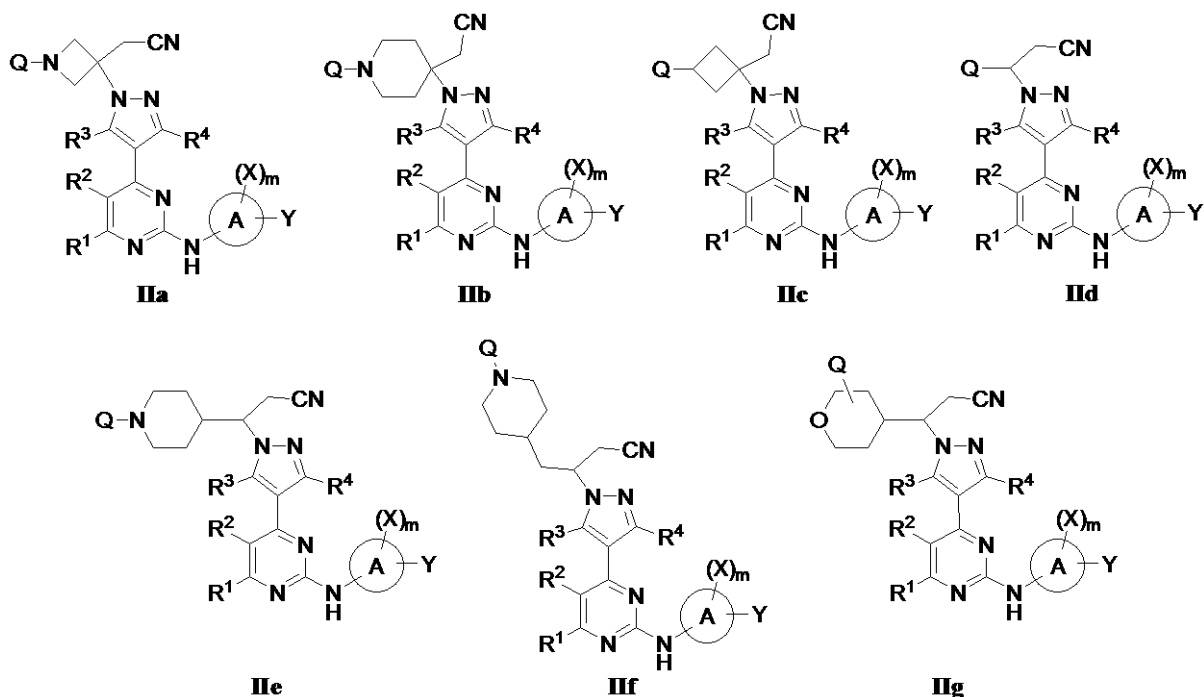
(54) 【発明の名称】 JANUSキナーゼ阻害剤としての置換複素環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式IIa、IIb、IIc、II d、IIe、II f、またはIIg:

【化1】



10

20

〔式中、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールである；

Qは、H、Cy¹、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、または S(O)₂NR^{c1}R^{d1}であり、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、またはC₂₋₆ アルキニルは、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により置換されていてもよい；

30

Xは、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、または S(O)₂NR^cR^dである；

Yは、H、Cy²、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、または S(O)₂NR^{c1}R^{d1}である、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、またはC₁₋₆ ハロアルキルは、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により置換されていてもよい；

40

R¹、R²、R³およびR⁴は、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、(CH₂)_mCN、NO₂、OR^a、(CH₂)_mOR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、(CH₂)_mNR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、および S(O)₂NR^cR^dから独立し

50

て選択される；

Cy¹ およびCy²は、おのこの、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、O C(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されていてよいアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、

ここでCy¹またはCy²上で置換される該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、ハロ、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、または3の置換基によりさらに置換されていてよい；

R^a、R^b、R^c、および R^dは、H、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、および C₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2、3、4、または 5の置換基により置換されていてよい；または

R^c およびR^dは、それらが結合するN原子と共に、おのこの、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、および C₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3の置換基により置換されていてよい4-、5-、6-または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成していてもよい；

R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、およびR^{d1}は、H、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、または ヘテロシクロアルキルアルキルは、C₁₋₆ アルキル、ハロ、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、および S(O)₂NR^{c2}R^{d2}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されていてよい；または

R^{c1} およびR^{d1}は、それらが結合するN原子と共に、C₁₋₆ アルキル、ハロ、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、および S(O)₂NR^{c2}R^{d2}から独立して選択される1、2、または3の置換基により置換されていてよい4-、5-、6-または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成する；

R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、および R^{d2}は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆

10

20

30

40

50

ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される、1、2、または3の置換基により置換されていてもよい；または

R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合するN原子と共に、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3の置換基により置換されていてもよい4-、5-、6- または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成する；

R^g は、H、CN、または NO_2 である；

m は、0、1、2、または 3 である。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2】

A がアリールである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

A がフェニルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

A がヘテロアリールである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

A がピラゾリルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

A がピリジルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

Q が、H、 Cy^1 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、または SR^{a1} であり、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により置換されていてもよい、請求項1-6のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 8】

Q が、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、または $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ である、請求項1-6のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

Q が、 Cy^1 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、または OR^{a1} である、請求項1-6のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

Cy^1 が、おののおの、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、4、または 5の置換基により置換されていてもよいアリールまたはシクロアルキルである、請求項1-9のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

Cy¹は、おののお、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリー
ル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハ
ロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、O
C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}
、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂
NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されているもよ
いヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである、請求項1-9のいずれかに記載の化
合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 2】

R₁がHである、請求項1-11いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項 1 3】

R₂がHである、請求項1-12いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 4】

R₂がC₁₋₆アルキルである、請求項1-12いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許
容される塩。

【請求項 1 5】

R₂がメチルである、請求項1-12いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容される
塩。

【請求項 1 6】

R₂がC₁₋₆アルコキシである、請求項1-12いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許
容される塩。

20

【請求項 1 7】

R₂がメトキシである、請求項1-12いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容され
る塩。

【請求項 1 8】

R₃がHである、請求項1-17いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 1 9】

R₄がHである、請求項1-18いずれかに記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 0】

Xが、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキ
ル、CN、SR^a、C(O)R^b、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^g)NR^cR^d、N
R^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、または S(O)₂R^bである、請求項1-19いずれかに記
載の化合物またはその医薬上許容される塩。

30

【請求項 2 1】

Xが、NO₂、OR^a、C(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cS(O)₂R^b、または S(O)
₂NR^cR^dである、請求項1-19いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 2】

Xが、OCH₃、OC₆H₅、NO₂、NH₂、または N(CH₂CH₃)₂である、請求項1-19いずれかに記載
の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 3】

XがHである、請求項1-19いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

40

【請求項 2 4】

Yは、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、またはC₁₋₆ ハロアルキル
であり、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、またはC₂₋₆ アルキニルは、ハロ、C
₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファ
ニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}
¹、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=N
R^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1}か
ら独立して選択される1、2、3、4、または 5の置換基により置換されているもよい、請求
項1-23いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

50

【請求項 2 5】

Yが、H、Cy²、ハロ、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、または S(O)₂NR^{c1}R^{d1}である、請求項1-23いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 6】

YがHである、請求項1-23いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 7】

Cy²が、アリールまたはシクロアルキルであって、おののおハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されていてもよい、請求項1-26いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

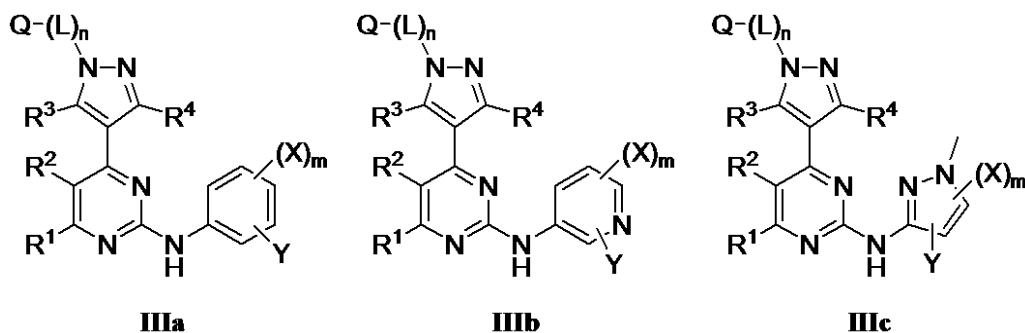
【請求項 2 8】

Cy²が、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであって、おののおハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、および S(O)₂NR^{c1}R^{d1} から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されていてもよい、請求項1-26いずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 9】

式 IIIa、IIIb、またはIIIcを有する、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩：

【化 2】



[式中、Q-(L)_n - は、

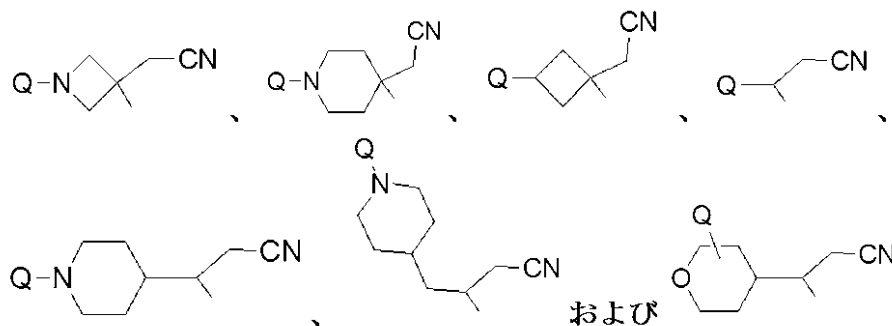
10

20

30

40

【化 1】



10

からなる群から選択される基であり、Q、R¹、R²、R³、R⁴、X、Yおよびmは、請求項 1 における定義と同じである】。

【請求項 30】

3-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

20

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

30

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-フェノキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

2-(4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル；

2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル；

2-(4-(4-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル；

40

2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(4-(モルホリノスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル；

2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル；

2-(3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル；

2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル；

50

N-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド ;

2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパンニトリル ;

3-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパンニトリル ;

3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

2-(4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル ;

4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)ベンズアミド ;

4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド ;

4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)-N,N-ジメチルベンズアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド ;

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ル-1-イル)-4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド；

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド；

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド；

10

4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド；

20

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド；

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド；

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

30

4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド；

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド；

N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド；

40

4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル；

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル；

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H

50

-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル ;

4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;

4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド ;

4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド ;

N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド ;

3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ジエチルアミノ)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(エチル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸 ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチルベンズアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピ

10

20

30

40

50

- リミジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド ;
- メチル 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート ;
- N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド ;
- 3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル ;
- 2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;
- 2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル ;
- 4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;
- 4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;
- 4-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸 ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド ;
- 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(3-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチルベンズアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ベンズアミド ;
- N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2

- イルアミノ)フェニル)エタンスルホンアミド ;
- N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2
- イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド ;
- メチル 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジ
- ン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート ;
- N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2
- イルアミノ)フェニル)アセトアミド ;
- N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2
- イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド ;
- 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イ 10
- ルアミノ)安息香酸 ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピ
- リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)フ
- ェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン
- 4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピ
- リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミ 20
- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イ
- ルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)-N-プロピルベンズアミド ;
- 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イ
- ルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミ
- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラ
- ゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジ 30
- ン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルアミ
- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピ
- リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピ
- リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリ
- ミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミ 40
- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミ
- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル
- アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピ
- リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)フ
- ェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン 50

- 4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(3-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ; 10
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)ベンズアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド ; 20
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(2-(3-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ベンズアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド ; 30
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド ; 40
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
- 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド ;
- 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェノキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミ 50

- ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンズアミド ;
 4-(4-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル ;
 N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド ;
 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;
 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロブチルプロパンニトリル ;
 3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソホルホルノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロブチル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル ;
 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-オキソホルホルノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2,6-(シス)-ジメチルホルホルン-4-スルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-1-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3,5-ジフルオロベンズアミド ;
 N'-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N,N-ジメチルスルファミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2

- イルアミノ)フェニル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-カルボキサミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2,5-ジフルオロベンズアミド ;
 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)ア
 ミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)チオフエン-2-スルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-6-メチルピリジン-2-スルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド ;
 5-クロロ-N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピ
 リミジン-2-イルアミノ)フェニル)チオフエン-2-スルホンアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-6-モルホリノピリジン-3-スルホンアミド ;
 テトラヒドロフラン-3-イル 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾ
 ール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート ;
 テトラヒドロフラン-3-イル 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾ
 ール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート ;
 N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド ;
 N'-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-
 2-イルアミノ)フェニル)-N,N-ジメチルスルファミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-モルホリノアセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)アセトアミ
 ド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)アセトアミド ;
 N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-
 -イルアミノ)フェニル)-2-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)アセトアミド ;
 2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミ
 ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル ;
 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン
 -4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;
 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イ
 ルアミノ)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカ-6-イルカルボニル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルベンズアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(S*)-(4,4-ジメチル-2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4,4-ジメチル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド ;

3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル ;

(3S)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

エチル 4-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)ベンズアミド ;

3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ジメチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセトアミド ;

10

20

30

40

50

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)アセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)アセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-モルホリノアセトアミド ;

N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(エチルアミノ)アセトアミド ;

2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル ;

2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル ;

2-(1-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)シクロヘキシル)アセトニトリル ;

2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸 ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸 ;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド ;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド;
 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン
 -4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラ
 ザール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカ-6-イ
 ルカルボニル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニト
 リル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)
 ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

10

(3R)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミ
 ジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)
 ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミ
 ノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピ
 リミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ
 ミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド;

20

3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル
)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニ
 ルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)
 ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル;

エチル 4-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ
 ミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)アミノピペリジン-1-カルボキシレート;

2-(3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピ
 ラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル;

30

1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカ-6
 -イルカルボニル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジ
 ン-3-イルアセトニトリル;

(1-(エチルスルホニル)-3-4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル)フェ
 ニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリ
 ル;

1-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾ
 ール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニル
 アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル
 ;

40

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニ
 ルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリ
 ル;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルア
 ミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル;

N-(1-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラ
 ザール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド
 ;

2-(3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-

50

イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル ;

エチル 4-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート ;

4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)安息香酸 ;

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸 ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)ベンズアミド ;

3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

1-(4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル ;

3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル ;

N-(1-(4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル ;

10

20

30

40

50

3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド；

3-シクロペンチル-3-[4-(2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(4-{2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド；

3-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

3-[4-(2-{[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

3-{4-[2-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

3-{4-[2-({4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

1-{4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-カルボニトリル；

3-(4-{2-[(4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

3-(4-{2-[(4-{[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル；

(3S)-1-{4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピロリジン-3-カルボニトリル；

1-[4-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボニトリル；

1-{4-[(4-{1-[3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-カルボニトリル；

3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-(4-{5-メトキシ-2-[(3-ニトロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド；

3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-(4-{2-[(3-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-(4-{5-メトキシ-2-[(3-{[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

10

20

30

40

50

(3S)-1-[3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピロリジン-3-カルボニトリル；

3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-({3-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-{4-[2-({3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-{4-[5-メトキシ-2-({3-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンニトリル；

1-[3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボニトリル；

3-シクロプロピル-3-(4-{2-[(3-{[(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル；

3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)-N-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド；

3-[4-(2-({3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル}アミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル；

3-(4-{2-[(3-アミノフェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル；

3-シクロプロピル-3-[4-(2-({3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル}アミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；

4-[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-3-{4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ブタンニトリル；および

3-(シアノメチル)-3-[4-(2-({3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル、
から選択される、請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3 1】

請求項1～30のいずれかの化合物、またはその医薬上許容される塩および少なくとも1つの医薬上許容される担体を含む、組成物。

【請求項 3 2】

局所投与に好適である、請求項31の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

必須成分として請求項1～30のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩を含む、1以上のキナーゼの活性の調節のための薬剤。

【請求項 3 4】

少なくとも一つのキナーゼが、Ser/Thr キナーゼである、請求項33記載の薬剤。

【請求項 3 5】

該Ser/Thr キナーゼが、レセプターSer/Thrキナーゼである、請求項34記載の薬剤。

【請求項 3 6】

該Ser/Thr キナーゼが非レセプターSer/Thr キナーゼである、請求項34記載の薬剤。

【請求項 3 7】

該Ser/Thrキナーゼが、TGF- R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、Akt、または mTORである、請求項34記載の薬剤。

【請求項 3 8】

少なくとも一つのキナーゼがTyrキナーゼである、請求項33記載の薬剤。

【請求項 3 9】

該Tyrキナーゼが、レセプターTyrキナーゼである、請求項38記載の薬剤。

【請求項 4 0】

該レセプターTyrキナーゼが、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF R、PDGF R、CSF1R、KIT、FLK-11、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、またはTie2である、請求項39記載の薬剤。

【請求項 4 1】

該Tyrキナーゼが、非レセプターTyrキナーゼである、請求項38記載の薬剤。

【請求項 4 2】

非レセプターTyrキナーゼが、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、または ABLである、請求項41記載の薬剤。

【請求項 4 3】

非レセプターTyrキナーゼが、JAKである、請求項42記載の薬剤。

【請求項 4 4】

該JAKが、JAK1、JAK2、JAK3またはTYK2である、請求項43記載の薬剤。

【請求項 4 5】

該JAKが、JAK1またはJAK2である、請求項43記載の薬剤。

【請求項 4 6】

該JAKが、JAK2である、請求項43記載の薬剤。

【請求項 4 7】

該JAKが、突然変異体である、請求項43記載の薬剤。

【請求項 4 8】

該突然変異体JAKが、JAK2における変異において、V617F、F537-K539del insL、H538QK539L、K539L、またはN542-E543delを担持する、請求項47記載の薬剤。

【請求項 4 9】

該調節とは阻害である、請求項33記載の薬剤。

【請求項 5 0】

該化合物が、他のキナーゼよりも一のキナーゼに対して選択的な阻害剤である、請求項33記載の薬剤。

【請求項 5 1】

該化合物が、JAK1、JAK3およびTYK2よりもJAK2に対して選択的な阻害剤である、請求項33記載の薬剤。

【請求項 5 2】

該化合物が、JAK2を阻害する、請求項33記載の薬剤。

【請求項 5 3】

10

20

30

40

50

2以上の式Iの化合物が、1つのキナーゼの活性を阻害するために使用される、請求項33記載の薬剤。

【請求項54】

該キナーゼが、JAK2である、請求項53記載の薬剤。

【請求項55】

2以上の式Iの化合物が、2以上のキナーゼを阻害するために使用される、請求項33記載の薬剤。

【請求項56】

少なくとも一つのキナーゼがJAK2である、請求項55記載の薬剤。

【請求項57】

該化合物が、1のキナーゼの活性を阻害するために別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項33記載の薬剤。

【請求項58】

該キナーゼがJAK2である、請求項57記載の薬剤。

【請求項59】

該化合物が、2以上のキナーゼの活性を阻害するために別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用される、請求項33記載の薬剤。

【請求項60】

少なくとも一つのキナーゼが、JAK2である、請求項59記載の薬剤。

【請求項61】

少なくとも2つのキナーゼが、ABL1およびJAK2である、請求項59記載の薬剤。

【請求項62】

必須成分として請求項1～30のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩を含む、1以上のキナーゼの異常な活性に関連している疾患の治療のための薬剤。

【請求項63】

該疾患が、JAKの異常な活性を特徴とする、請求項62記載の薬剤。

【請求項64】

2以上の式Iの化合物が投与される、請求項62記載の薬剤。

【請求項65】

該化合物が、別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される、請求項62記載の薬剤。

【請求項66】

該疾患が、同種移植片拒絶または移植片対宿主病である、請求項62記載の薬剤。

【請求項67】

該疾患が自己免疫疾患である、請求項62の薬剤。

【請求項68】

該自己免疫疾患が、皮膚障害、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、I型糖尿病、狼瘡、炎症性腸疾患、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎障害、心筋炎、または自己免疫性甲状腺障害である、請求項67記載の薬剤。

【請求項69】

該自己免疫疾患が水疱性皮膚障害である、請求項67の薬剤。

【請求項70】

該水疱性皮膚障害が尋常性天疱瘡(PV)または水疱性類天疱瘡(BP)である、請求項69の薬剤。

【請求項71】

該疾患が皮膚障害である、請求項67記載の薬剤。

【請求項72】

該皮膚障害が、アトピー性皮膚炎、乾癬、皮膚感作、皮膚炎、発疹、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触感作である、請求項71記載の薬剤。

【請求項73】

該疾患がウイルス性疾患である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 7 4】

該ウイルス性疾患が、エプスタイン・バー・ウイルス(EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV 1、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)またはヒトパピローマウイルス(HPV)である、請求項73の薬剤。

【請求項 7 5】

該疾患が癌である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 7 6】

該癌が固形腫瘍である、請求項75の薬剤。

【請求項 7 7】

該癌が、前立腺癌、腎臓癌、肝臓癌、乳癌、肺癌、甲状腺癌、カボジ肉腫、キャッスルマン病または膵臓癌である、請求項75の薬剤。 10

【請求項 7 8】

癌が、前立腺癌である、請求項75の薬剤。

【請求項 7 9】

該癌が、血液のものである、請求項75の薬剤。

【請求項 8 0】

該癌が、リンパ腫、白血病、または多発性骨髄腫である、請求項75の薬剤。

【請求項 8 1】

該癌が、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、慢性骨髄性白血病(CML)、非定型CMLまたはCMMLである、請求項75の薬剤。 20

【請求項 8 2】

該患者が、1 8 歳以下である、請求項62記載の薬剤。

【請求項 8 3】

該癌が、皮膚癌である、請求項75記載の薬剤。

【請求項 8 4】

該皮膚癌が、皮膚のT-細胞リンパ腫または皮膚のB-細胞リンパ腫である、請求項83の薬剤。

【請求項 8 5】

該癌が、多発性骨髄腫である、請求項75記載の薬剤。

【請求項 8 6】

該疾患が、突然変異体JAK2を特徴とする、請求項67記載の薬剤。 30

【請求項 8 7】

該突然変異JAK2の少なくとも一つの突然変異が、該JAK2の偽-キナーゼドメインに存在する、請求項86記載の薬剤。

【請求項 8 8】

該疾患が骨髄増殖性疾患である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 8 9】

該骨髄増殖性疾患(MPD)が、真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症を伴う骨髄化生(MMM)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群(HES)、特発性骨髄線維症(IMF)、または全身性肥満細胞症(SMCD)である、請求項88記載の薬剤。 40

【請求項 9 0】

該疾患が炎症性疾患である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 9 1】

該疾患が眼の炎症性疾患である、請求項90記載の薬剤。

【請求項 9 2】

該疾患が虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、または結膜炎である、請求項91記載の薬剤。

【請求項 9 3】

該疾患が、呼吸器の炎症性疾患である、請求項90記載の薬剤。

【請求項 9 4】

炎症性疾患が上気道に関わるものである、請求項93記載の薬剤。

【請求項 9 5】

該炎症性疾患が下気道に関わるものである、請求項90記載の薬剤。

【請求項 9 6】

該炎症性疾患が炎症性筋症である、請求項90記載の薬剤。

【請求項 9 7】

該炎症性疾患が心筋炎である、請求項90記載の薬剤。

【請求項 9 8】

該疾患が、虚血再灌流であるかまたは虚血事象に関連するものである、請求項67記載の薬剤。

10

【請求項 9 9】

該疾患が、癌に起因するか癌に関連する食欲不振または悪液質である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 1 0 0】

該疾患が、癌に起因するか癌に関連する疲労である、請求項67記載の薬剤。

【請求項 1 0 1】

必須成分として請求項1～30のいずれかの化合物またはその医薬上許容される塩を含む、自己免疫疾患、皮膚障害、ウイルス性疾患、癌、または骨髄増殖性疾患の治療のための薬剤。

【請求項 1 0 2】

20

2以上の式Iの化合物が投与される、請求項101記載の薬剤。

【請求項 1 0 3】

該式Iの化合物が、さらなるキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される、請求項101記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、キナーゼ活性を調節し、キナーゼ活性に関連する疾患、例えば、免疫関連疾患、皮膚障害、骨髄増殖性障害、癌、およびその他の疾患の治療に有用な、例えば、4-ピラゾリル-N-アリールピリミジン-2-アミンおよび4-ピラゾリル-N-ヘテロアリールピリミジン-2-アミンを含む置換二環式ヘテロアリール化合物を提供する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

タンパク質キナーゼ(PK)は、多様な重要な生物学的過程、例えば特に細胞増殖、生存および分化、器官形成および形態形成、血管新生、組織修復および再生を制御する酵素の一群である。タンパク質キナーゼは、タンパク質(即ち基質)のリン酸化の触媒を介してその生理機能を発揮し、それによって様々な生物学的状況において基質の細胞活性を調節する。正常な組織/器官における機能に加えて、多くのタンパク質キナーゼは、癌を含むヒト疾患の宿主においてより特化した役割も果たしている。タンパク質キナーゼのサブセット(発癌性タンパク質キナーゼとも称される)は、制御を失うと、腫瘍形成および増殖を引き起こし得、さらに腫瘍維持および進行に寄与する(Blume-Jensen P et al, Nature 2001, 411(6835):355-365)。これまで、発癌性タンパク質キナーゼは、癌介入および創薬のためのもっとも大きく、もっとも魅力的なタンパク質標的の群の一つを表している。

40

【0003】

タンパク質キナーゼは、受容体型および非受容体型に分類することが出来、Ser/Thr 残基または Tyr 残基のいずれかのリン酸化に対する特異性を示しうる。したがって、キナーゼは、Ser/Thr キナーゼ(例えば、受容体 Ser/Thr キナーゼまたは非受容体 Ser/Thr キナーゼ)またはTyr キナーゼ(例えば、受容体 Tyr キナーゼまたは非受容体 Tyr キナ

50

ーゼ)として記載することが出来る。TGF ファミリーの増殖因子からのリガンドに結合する受容体はSer/Thr キナーゼであり、TGF Rと称される。非受容体 Ser/Thr キナーゼの例としては、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼ キナーゼ、MAPK (ERK)、MEKK、Akt、および mTORが挙げられる。

【 0 0 0 4 】

受容体 Tyr キナーゼ(RTK)は、細胞外部分、膜貫通ドメイン、および細胞内部分を有するが、非受容体チロシンキナーゼは完全に細胞内である。RTKに媒介されるシグナル伝達は、典型的には特異的増殖因子(リガンド)との細胞外相互作用によって惹起され、典型的には、続いて受容体二量体化、固有のタンパク質チロシンキナーゼ活性の刺激、および受容体トランスリン酸化が起こる。結合部位がしたがって細胞内シグナル伝達分子のために作られ、適当な細胞応答、例えば、細胞分裂、分化、代謝作用、細胞外微小環境の変化を促進する一連の細胞質内シグナル伝達分子との複合体形成を導く。

【 0 0 0 5 】

現在、少なくとも19種類の異なるRTK サブファミリーが同定されている。HER サブファミリーと称される1つのRTKサブファミリーには、EGFR、HER2、HER3およびHER4が含まれる。インスリンサブファミリーと称されるRTKの第二のファミリーには、INS-R、IGF-1R およびIR-Rが含まれる。「PDGF」サブファミリーと称される第三のファミリーは、PDGF アルファおよびベータ受容体、CSF1R、c-kitおよびFLK-IIを含む。FLK サブファミリーと称されるもう一つのRTKのサブファミリーは、キナーゼ挿入ドメイン-受容体胎児肝 キナーゼ-1 (KDR/FLK-1)、胎児肝キナーゼ 4 (FLK-4) およびfms-様チロシンキナーゼ 1 (flt -1)を含む。RTKの2つのその他のサブファミリーは、FGF 受容体ファミリー (FGFR1、FGFR2、FGFR3 およびFGFR4) およびMet サブファミリー (c-Met、Ron および Sea)と名付けられている。さらなるRTKは、VEGFR/Flt2、FLT4、Eph ファミリー RTK (A1、A2、A3、B2、B4)、および Tie2である。タンパク質キナーゼの詳細な議論については、例えば、Blume-Jensen、P. et al.、Nature. 2001、411(6835):355-365、および Manning、G. et al.、Science. 2002、298(5600):1912-1934を参照。TRK ファミリー キナーゼの概説は、引用により本明細書にその内容を含めるCancer Letter 169 (2001) 107-114にみることが出来る。Eph ファミリー キナーゼの概説は、Genes & Development、17:1429-1450にみることができ、これは引用により本明細書にその内容を含める。Tie2 キナーゼに関する情報は、K.G. Peters et al. "Functional Significance of Tie2 Signaling in the Adult Vasculature"、2004、(c) The Endocrine Societyにみることが出来る。

【 0 0 0 6 】

非受容体 Tyr キナーゼは多数のサブファミリーに分けることが出来、Src、Btk、ABL、Fak、およびJAKが挙げられる。これらのサブファミリーはそれぞれさらに発癌としばしば関連している多数のメンバーに分類することが出来る。ABL ファミリーにはABL1 およびARG (ABL2)が含まれる。JAK ファミリーには JAK1、JAK2、JAK3、およびTYK2が含まれる。Src ファミリーは最大であり、特にSrc、Fyn、Lck およびFgrが含まれる。これらのキナーゼの詳細な議論については、Bolen JB. Nonreceptor tyrosine protein kinases. Oncogene. 1993、8(8):2025-31を参照されたい。

【 0 0 0 7 】

キナーゼ 活性の不適切な調節は疾患状態に寄与しうる。調節を失ったキナーゼ 活性は、突然変異(即ち、染色体転座に起因する遺伝子融合、キナーゼ活性に影響する点突然変異)またはキナーゼ遺伝子の発現の変化(即ち、遺伝子増幅を介する発現上昇)を介して起こることが知られている。遺伝子融合を導く40を超える染色体転座、および12種類のTyr キナーゼの調節不全が、様々な血液系腫瘍と関連している。血液系腫瘍に関与するタンパク質 チロシン キナーゼとしては、ABL (ABL1)、ARG (ABL2)、PDGF R、PDGF R、JAK2、SYK、TRKC、FGFR1、FGFR3、FLT3、およびFRKが挙げられる。これらのキナーゼにおける突然変異と関連している疾患の範囲には、骨髄増殖性疾患、MPD; 慢性骨髄性白血病、CML; 急性骨髄性白血病、AML; 急性リンパ芽球性白血病、ALL; 慢性骨髄単球性白血病、DMML; 8p13 骨髄増殖性症候群、EMS; 未分化大細胞リンパ腫、ALCL; 炎症性筋線維芽細胞腫瘍、

IMF; 末梢性T細胞リンパ腫、PTL; 真性多血症、PV; および本態性血小板血症、ET が含まれる(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968)。様々なキナーゼの低分子阻害剤を、疾患状態の治療に使用することが成功している。タンパク質チロシンキナーゼである ABL、ALK、PDGF R、PDGF R、KIT、FLT3、FGFR1、およびFGFR3の低分子阻害剤は血液系腫瘍の治療に用いられている(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968)。

【 0 0 0 8 】

具体的には、ABLおよびJAK 非受容体 Tyr キナーゼの不適切な活性が、ヒト疾患に関係している。不適切な ABL キナーゼ 活性は癌の特徴であり、骨髄増殖性疾患および線維性症状、例えば、肺線維症 (Daniels CE et al., *J Clin Invest*, 2004 Nov;114(9):1308-16)に寄与している可能性がある。不適切なJAK キナーゼ 活性は、癌、骨髄増殖性障害および免疫系障害に寄与している。

10

【 0 0 0 9 】

非受容体 Tyr キナーゼのABL ファミリーにはABL1およびARG (ABL2)が含まれる(Kruh G D et al., *PNAS*, 1990 Aug;87(15)5802-6)。以後、ABL ファミリーは単にABLと称する。ABL1の研究により、複数のシグナル伝達系路、例えば、Ras-依存性、Rac-依存性、JNK-依存性、PI3K-依存性、PKC-依存性、mTOR、およびJAK/STATにおける関与が実証された。これらのシグナル伝達系路は、細胞周期進行、細胞周期停止、細胞増殖、細胞分化およびアポトーシスを含む過程を調節している (MG Kharas and DA Fruman, *Cancer Research*, 65:2047-2053; X. Zou and K. Calame, *JBC*, 274(26):18141-18144)。

20

【 0 0 1 0 】

ABL キナーゼ 活性の調節不全は疾患と関連しており、遺伝子増幅および突然変異を介して起こりうる。例えば、ABL キナーゼの遺伝子融合は血液癌と関連している。TEL、NUP214、EMS、および SFQとのABL1の融合はCMLおよびALLと相関しており、ARG (ABL2) とBCR およびTELとの融合はCMLと相関している(Y. Chalandon and J. Schwaller, *Haematologica*, 2005; 90(7):949-968)。フィラデルフィア染色体 (Ph)を作る染色体転座に起因するBCR/ABL1 融合遺伝子は、白血病における原因因子であると広く考えられている:フィラデルフィア染色体は、CML症例の95%およびALL症例の10%と関係している(X. Zou and K. Calame, *J. Biol. Chem.*, 274(26):18141-18144)。

【 0 0 1 1 】

30

ABL1 キナーゼ活性の低分子阻害剤である、低分子阻害剤メシル酸イマチニブ(グリベック (商 標))は、CMLの治療に広く用いられてきた。しかし、イマチニブに対する臨床抵抗性が問題視されるようになってきている。抵抗性はもっとも一般的にはBCR/ABL1のキナーゼドメインにおける突然変異体のクローン増殖を介して起こる(Gorre ME et al., *Science*, 293(5531):876-80)。多数の突然変異が、T315D、F359D、D276G、E255K、M351T、G250E、H396R、Q252H、Y253H、E355G、F317L、G250E、Y253F、F359V、Q252R、L387M、M244V、M343T/F382L、およびV379Iを含む臨床分離株からマッピングされている (Shah NP et al., *Cancer Cell*, 2:117-25)。したがって、イマチニブ抵抗性ABL1突然変異体を標的とする代替の低分子阻害剤が必要とされている。さらに、ABL1を標的とする多数の低分子阻害剤による併用療法は、ABL1の突然変異、次いでクローン増殖を介して単一の細胞において起こる抵抗性の可能性を低減すると予測される。

40

【 0 0 1 2 】

タンパク質チロシンキナーゼのJanus キナーゼファミリー(JAK) およびシグナル伝達性転写因子(STAT)が関与する経路は広範なサイトカインおよび増殖因子のシグナル伝達に関与している。サイトカインは、実質的にすべての細胞タイプにおける生物学的応答を刺激する低分子量ポリペプチドまたは糖タンパク質である。例えば、サイトカインは、敗血症に対する宿主炎症応答に関与する多くの経路を制御している。サイトカインは、細胞分化、増殖および活性化に影響を及ぼし、それらは宿主が病原体に対して適切に反応することを可能とするように、炎症誘発性および抗炎症応答の両方を調節することが出来る。一般に、サイトカイン受容体は固有のチロシンキナーゼ活性を有さないため、受容体-関連キ

50

ナーゼがリン酸化カスケードを伝播することを必要とする。JAKはこの機能を満たす。サイトカインはその受容体に結合し、受容体二量体化を引き起こし、これによってJAKが互いに、そしてサイトカイン受容体内の特定のチロシンモチーフをリン酸化することが可能になる。かかるホスチロシンモチーフを認識するSTATが受容体に動員され、JAK-依存的チロシンリン酸化事象によってそれ自体が活性化される。活性化すると、STATは受容体から解離し、二量体化し、核に移動して特異的DNA部位に結合し、転写を変化させる(Scott、M. J.、C. J. Godshall、et al. (2002). “ JAKs、STATs、Cytokines、and Sepsis.” Clin Diagn Lab Immunol 9(6): 1153-9)。

【 0 0 1 3 】

JAKファミリーは増殖および免疫応答に関与する細胞の機能のサイトカイン-依存的制御において役割を果たしている。現在、4つの既知の哺乳類 JAK ファミリーメンバーが存在する: JAK1 (Janus キナーゼ-1としても知られる)、JAK2 (Janus キナーゼ-2としても知られる)、JAK3 (Janus キナーゼ、白血球; JAKL; L-JAKおよびJanus キナーゼ-3としても知られる)およびTYK2 (タンパク質-チロシンキナーゼ 2としても知られる)。JAK タンパク質はサイズが120~140 kDaの範囲であり、7つの保存されたJAK ホモロジー (JH) ドメインを含む; それらの1つは機能的触媒キナーゼドメインであり、もう1つは制御機能を果たす可能性がある、および/または、STATのためのドッキング部位として作用する可能性がある偽キナーゼドメインである(Scott、Godshall et al. 2002、前掲)。JAK1、JAK2 およびTYK2は普遍的に発現しているが、JAK3はリンパ球において優先的に発現していると報告されている。

【 0 0 1 4 】

サイトカインに刺激される免疫および炎症反応は正常の宿主防御に寄与しているだけでなく、疾患の病状においても役割を果たしている: 病状、例えば、重症複合免疫不全症(SCID)は免疫系の機能低下および抑制に起因し、機能亢進性または不適切な免疫/炎症反応は自己免疫疾患の病状、例えば、関節リウマチおよび乾癆性関節炎、喘息および全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、多発性硬化症、I型糖尿病、重症筋無力症、甲状腺炎、免疫グロブリン腎症(immunoglobulin nephropathies)、心筋炎ならびに強皮症および骨関節炎といった病気に寄与する(Ortmann、R. A.、T. Cheng、et al. (2000). “ Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signalling、development and immunoregulation.” Arthritis Res 2(1): 16-32)。

さらに、自己免疫および免疫不全疾患の併発を伴う症候群は非常に一般的である(Candotti、F.、L. Notarangelo、et al. (2002). “ Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signalling pathways.” J Clin Invest 109(10): 1261-9)。

したがって、治療薬は免疫および炎症経路の増強または抑制を典型的には目的としている。

【 0 0 1 5 】

JAK ファミリーメンバーの発現の欠損は疾患状態に関連している。JAK1-/- マウスは出生時に発育が止まり、育てることが出来ず、周産期に死亡する (Rodig、S. J.、M. A. Meraz、et al. (1998). “ Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biologic responses.” Cell 93(3): 373-83)。

JAK2-/- マウス胚は貧血性であり、交尾後約12.5日で最終的な赤血球形成が起こらないために死亡する。JAK2-欠損線維芽細胞はIFNアルファ/ベータには応答するがIFNガンマに応答せず、IL-6には影響はない。特定の群のサイトカイン受容体のシグナル伝達におけるJAK2 機能は最終的な赤血球形成に必要である(Neubauer、H.、A. Cumano、et al. (1998). Cell 93(3): 397-409; Parganas、E.、D. Wang、et al. (1998). Cell 93(3): 385-95.)。

JAK3はBおよびTリンパ球の正常の発達および機能に役割を果たしているようである。JAK3の突然変異がヒトにおける常染色体劣性重症複合免疫不全症 (SCID)の原因であると報告されている(Candotti、F.、S. A. Oakes、et al. (1997). “ Structural and functional basis for JAK3 -deficient severe combined immunodeficiency .” Blood 90(10): 3996-4003)。

【 0 0 1 6 】

JAK/STAT 経路、特にJAK ファミリーの4つのすべてのメンバーが、喘息性応答、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、およびその他の関連する下気道の炎症性疾患の病原に役割を果たしていると考えられている。例えば、喘息を特徴づける不適切な免疫応答はT ヘルパー2 (Th2)細胞と称されるCD4+ T ヘルパー細胞のサブセットによって編成される。サイトカイン 受容体 IL-4を介するシグナル伝達はJAK1 およびJAK3を刺激してSTAT6を活性化し、IL-12を介するシグナル伝達はJAK2および TYK2の活性化、次いでSTAT4のリン酸化を刺激する。STAT4およびSTAT6は、CD4+ T ヘルパー 細胞分化の複数の側面を制御する(Pernis, A. B. and P. B. Rothman (2002). "JAK-STAT signalling in asthma." J Clin Invest 109(10): 1279-83)。さらに、TYK2-欠損マウスはTh2 細胞媒介アレルギー性気管支炎が増強されることが判明した (Seto, Y., H. Nakajima, et al. (2003). "Enhanced Th2 cell-mediated allergic inflammation in Tyk2-deficient mice." J Immunol 170(2): 1077-83)。さらに、JAK キナーゼを介してシグナル伝達する複数のサイトカインが上気道の炎症性疾患または症状、例えば、古典的なアレルギー反応であるにしろないにしろ、鼻および副鼻腔(例えば、鼻炎、副鼻腔炎)に影響する疾患または症状と関連している。

10

【 0 0 1 7 】

JAK/STAT 経路はまた、眼の炎症性疾患/症状、例えばこれらに限定されないが、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、および慢性アレルギー応答においても役割を果たしていると考えられてきた。それゆえ、JAK キナーゼの阻害は、これら疾患の治療的処置において有益な役割を有する。

20

【 0 0 1 8 】

JAK/STAT 経路はまた、癌においても関係してきた。STAT3の活性化は子宮内膜および子宮頸癌について報告されている (C. L. Chen et al. (2007). British Journal of Cancer 96: 591-599)。さらに、JAK/STAT 経路の成分、特にJAK3は、免疫系の癌において役割を果たしている。成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATLL)において、ヒト CD4+ T細胞は形質転換表現型を獲得し、これはJAKおよびSTATの恒常的リン酸化の獲得と相関する事象である。さらにJAK3およびSTAT-1、STAT-3、およびSTAT-5 活性化および細胞周期進行の間の関係が、ヨウ化プロピジウム染色および試験した4名のATLL患者の細胞におけるプロモデオキシウリジン取り込みによって示された。これらの結果は、JAK/STAT活性化が白血病細胞の複製と関連していること、およびJAK/STAT阻害を目的とする治療アプローチが腫瘍増殖を停止させうることを意味する (Takemoto, S., J. C. Mulloy, et al. (1997). "Proliferation of adult T cell leukemia/lymphoma cells is associated with the constitutive activation of JAK/STAT proteins." Proc Natl Acad Sci U S A 94(25): 13897-902)。

30

【 0 0 1 9 】

JAKキナーゼのレベルでのシグナル伝達の阻害により、ヒトの癌の治療の進展が期待される。シグナル伝達因子 gp130を活性化する、インターロイキン 6 (IL-6) ファミリーのサイトカインは、ヒト多発性骨髄腫(MM)細胞の主な生存および増殖因子である。gp130のシグナル伝達にはJAK1、JAK2およびTyk2ならびに下流エフェクターSTAT3および分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 経路が関与すると考えられている。JAK2 阻害剤チロホスチンAG490で処理されたIL-6-依存性MM 細胞株では、JAK2キナーゼ活性およびERK2およびSTAT3リン酸化が阻害された。さらに、細胞増殖が抑制され、アポトーシスが誘導された(De Vos, J., M. Jourdan, et al. (2000). "JAK2 throsine kinase inhibitor tyrphostin AG490 downregulates the mytogen-activated protein kinase (MAPK) and signal transducer and activator of transcription (STAT) pathways and induces apoptosis in myeloma cells." Br J Haematol 109(4): 823-8)。しかし、場合によっては、AG490は腫瘍細胞の休止状態を誘導し得、実際に死亡から保護する。

40

【 0 0 2 0 】

癌におけるJAK/STATの活性化は、サイトカイン刺激(例えば、IL-6またはGM-CSF)を含む複数の機構あるいはJAKシグナル伝達の内在性抑制因子、例えば SOCS (抑制因子またはサ

50

イトカインシグナル伝達)またはPIAS (活性化STATのタンパク質阻害剤) (Boudny, V., and Kovarik, J., Neoplasms. 49:349-355, 2002)の減少によって起こりうる。重要なことに、STATシグナル伝達、ならびにその他のJAKの下流の経路(例えば、Akt)の活性化が、多くの癌のタイプにおける予後不良と相関づけられている(Bowman, T., et al. Oncogene 19: 2474-2488, 2000)。さらに、JAK/STATを介してシグナル伝達する循環サイトカインレベルの上昇は、悪液質および/または慢性疲労の原因となる役割を果たしていると考えられるため、患者の健康に悪影響を与えうる。したがって、JAK阻害は潜在的抗腫瘍活性の範囲を超えて拡大するため、癌患者の治療において有効であり得る。悪液質の兆候は、満腹因子であるレプチンがJAKを介してシグナル伝達するという認識により別のメカニズムのサポートを得る可能性がある。

10

【 0 0 2 1 】

Janusキナーゼ3 (JAK3)の薬理的標的化を用いて同種移植片拒絶および移植片対宿主疾患(GVHD)の制御が成功している。サイトカイン受容体のシグナル伝達におけるその関与に加えて、JAK3は末梢血単球のCD40シグナル伝達経路にも関与している。骨髄樹状細胞(DC)のCD40-誘導性成熟の際に、JAK3活性が誘導され、同時刺激分子発現の上昇、IL-12産生、および強力な同種刺激能力が観察される。合理的に設計されたJAK3阻害剤 WHI-P-154はDCを未成熟レベルに停止させるこれらの効果を妨げ、これはチロシンキナーゼ JAK3を標的化する免疫抑制療法が骨髄細胞の機能にも影響を与えうることを示唆する(Saemann, M. D., C. Diakos, et al. (2003). "Prevention of CD40-triggered dendritic cell maturation and induction of T cell hyporeactivity by targeting of Janus kinase 3. " Am J Transplant 3(11): 1341-9)。マウスモデル系において、JAK3は自己免疫インスリン依存的 (1型) 真性糖尿病の治療の重要な分子標的であることが示された。合理的に設計されたJAK3阻害剤 JANEX-1は強力な免疫調節活性を示し、自己免疫 1型糖尿病のNODマウスモデルにおける糖尿病の発症を遅延させた (Cetkovic-Cvrlje, M., A. L. Dragt, et al. (2003). "Targeting JAK3 with JANEX-1 for prevention of autoimmune type 1 diabetes in NOD mice." Clin Immunol 106(3): 213-25)。

20

【 0 0 2 2 】

JAK2 チロシンキナーゼの阻害が骨髄増殖性疾患患者に有益であり得るということが示唆されてきた(Levine, et al., Cancer Cell, vol. 7, 2005: 387-397)。骨髄増殖性疾患(MPD)には真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)、骨髄線維症を伴う骨髄化生(MMM)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群(HES)および全身性マスト細胞疾患(SMCD)が含まれる。骨髄増殖性疾患(例えば、PV、ETおよびMMM)は造血前駆細胞における後天性体細胞性突然変異により起こると考えられているが、これら疾患の遺伝的基礎は知られていない。しかし、PV患者の大多数および ETおよび MMM患者のかなりの数からの造血細胞がJAK2 チロシンキナーゼにおいて回帰体細胞性活性化突然変異を有していることが報告されている。低分子阻害剤によるJAK2V617F キナーゼの阻害が造血細胞の増殖阻害を導くことも報告されており、JAK2 チロシンキナーゼがPV、ETおよびMMM患者の薬理的阻害の有望な標的であることが示唆される。

30

【 0 0 2 3 】

JAKキナーゼの阻害は、皮膚免疫障害、例えば、乾癬、および皮膚感作を患う患者においても治療的利益を有することが予測される。乾癬のもっとも一般的な形態である尋常性乾癬において、活性化Tリンパ球が疾患およびそれに伴う乾癬性プラークの維持に重要であることが一般に受け入れられている(Gottlieb, A.B., et al, Nat Rev Drug Disc, 4:19-34)。乾癬性プラークはかなりの免疫浸潤物(immune infiltrate)、例えば、白血球および単球、ならびにケラチノサイト増殖が増加した複数の表皮層を含む。乾癬における免疫細胞の最初の活性化は不明な機構により起こるが、維持は様々なケモカインおよび増殖因子(JC1, 113:1664-1675)に加えて多数の炎症性サイトカインに依存すると考えられている。それらの多く、例えば、インターロイキン-2、-4、-6、-7、-12、-15、-18、および-23ならびにGM-CSFおよびIFN γ はJanus (JAK) キナーゼを介してシグナル伝達する(Adv Pharmacol. 2000;47: 113-74)。したがって、JAK キナーゼレベルでのシグナル伝達の阻害は

40

50

乾癬またはその他の皮膚の免疫障害を患う患者に治療的利益をもたらさうる。

【 0 0 2 4 】

患者によっては特定の治療薬が免疫反応、例えば、発疹または下痢を起こしうることが知られている。例えば、いくつかの新しい標的化抗癌剤、例えばイレッサ、エルピタックス、およびタルセバの投与により患者によっては瘡様発疹が誘発された。別の例としては局所的に用いられたいくつかの治療薬が皮膚刺激、発疹、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触性感作(allergic contact sensitization)を誘導する。患者のなかには、これら免疫反応が厄介にすぎないものもあるが、なかには、免疫反応、例えば、発疹または下痢により、治療が継続できなくなるものもある。これら免疫反応の推進力は現在まだ完全には解明されていないが、これら免疫反応はおそらく免疫浸潤物(immune infiltrate)と関連している。

10

【 0 0 2 5 】

Janusキナーゼまたは関連キナーゼの阻害剤は広く探索されており、いくつかの刊行物が有効な化合物のクラスを報告している。例えば、特定の阻害剤は、WO 99/65909、US 2004/0198737; WO 2004/099204; WO 2004/099205; および WO 01/42246に報告されている。ヘテロアリアル置換ピロールおよびその他の化合物はWO 2004/72063 およびWO 99/62908に報告されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 2 6 】

20

したがって、部分的には、抵抗性突然変異体に立ち向かうためにキナーゼを阻害する新規かつ改良された薬剤が必要とされ続けている。併用療法(新規に同定された薬剤を用いる)は、薬物抵抗性キナーゼ突然変異体の発達の可能性を低減し得、既存の薬物抵抗性キナーゼ突然変異体(即ち、イマチニブに抵抗性のABL1 突然変異体)を治療する新規な薬剤が必要とされている。数例を挙げると、臓器移植のための免疫抑制剤として、および自己免疫疾患(例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、喘息、I型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性甲状腺障害、アルツハイマー病)、機能亢進炎症反応を伴う疾患(例えば、湿疹)、アレルギー、癌(例えば、前立腺、白血病、多発性骨髄腫)、およびいくつかのその他の治療薬によって起こる免疫反応(例えば、発疹または接触性皮膚炎または下痢)の予防および治療薬として作用するJAKキナーゼを阻害する薬剤が要求され続けている。本明細書に記載する化合物、組成物および方法はこれらの要求およびその他の目的に関する。

30

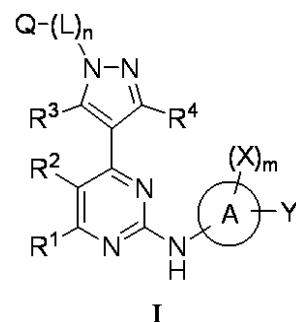
【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 7 】

発明の概要

本発明は、式Iの化合物またはその医薬上許容される塩形態またはプロドラッグを提供する:

【化 1】



40

[式中、構成メンバーは本明細書に定義する通りである]。

【 0 0 2 8 】

50

本発明はさらに、式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩、および少なくとも1つの医薬上許容される担体を含む組成物を提供する。

【0029】

本発明はさらに、キナーゼと、式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩とを接触させることを含む、1以上の該キナーゼの活性を調節する方法を提供する。

【0030】

本発明はさらに、JAKと、式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩とを接触させることを含む、JAKの活性を調節する方法を提供する。

【0031】

本発明はさらに、患者に治療上有効量の式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩を投与することを含む、患者における異常なJAK活性に関連する疾患の治療方法を提供する。

10

【0032】

本発明はさらに、式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩の治療における使用を提供する。

【0033】

本発明はさらに、治療における使用のための医薬の調製のための式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩の使用を提供する。

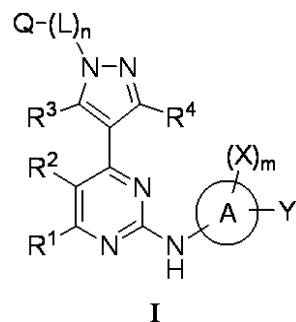
【0034】

詳細な説明

20

本発明は、とりわけ、1以上のJAKの活性を調節し、かつ、例えば様々な疾患、例えばJAK発現または活性に関連する疾患などの治療に有用な化合物を提供する。本発明の化合物は、式Iを有するもので、その医薬上許容される塩形態またはプロドラッグを含む：

【化2】



30

[ここで、

環Aは、アリールまたはヘテロアリールである；

Lは、C₁₋₈ アルキレン、C₂₋₈ アルケニレン、C₂₋₈ アルキニレン、(CR⁵R⁶)_p-(C₃₋₁₀ シクロアルキレン)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(アリーレン)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(C₁₋₁₀ ヘテロシクロアルキレン)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_p-(ヘテロアリーレン)-(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pO(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pC(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pC(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pC(O)O(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pOC(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pOC(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pNR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pNR^cC(O)NR^d(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)NR^c(CR⁵R⁶)_q、(CR⁵R⁶)_pS(O)₂(CR⁵R⁶)_q、または (CR⁵R⁶)_pS(O)₂NR^c(CR⁵R⁶)_qであり、ここで該C₁₋₈アルキレン、C₂₋₈アルケニレン、C₂₋₈アルキニレン、C₃₋₁₀シクロアルキレン、アリーレン、C₁₋₁₀ヘテロシクロアルキレン、またはヘテロアリーレンは、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2、または3の置換基により置換されていてもよい；

40

Qは、H、Cy¹、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロ

50

アルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、またはS(O)₂NR^{c1}R^{d1}であり、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、またはC₂₋₆ アルキニルは、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により置換されていてもよい；

Xは、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dである；

Yは、H、Cy²、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、またはS(O)₂NR^{c1}R^{d1}である、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、またはC₁₋₆ ハロアルキルは、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により置換されていてもよい；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびR⁶は、H、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、CN、(CH₂)_mCN、NO₂、OR^a、(CH₂)_mOR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、(CH₂)_mNR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される；

Cy¹およびCy²は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により各々置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここでCy¹またはCy²上で置換される該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、ハロ、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、または3の置換基によりさらに置換されていてもよい；

R^a、R^b、R^c、およびR^dは、H、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ ハロアルキル、およびC₁₋₆ ハロアルコキシから独立して選択される1、2、3、4、または5の置換

10

20

30

40

50

基により置換されていてもよい；または

R^c および R^d は、それらが結合するN原子と共に、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3の置換基により各々置換されていてもよい4-、5-、6-または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリールを形成する；

R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、および R^{d1} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により置換されていてもよい；または

R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合するN原子と共に、 C_{1-6} アルキル、ハロ、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立して選択される1、2、または3の置換基により各々置換されていてもよい4-、5-、6-または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成する；

R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、および R^{d2} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される、1、2、または3の置換基により置換されていてもよい；または

R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合するN原子と共に、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} ハロアルコキシから独立して選択される1、2、または3の置換基により各々置換されていてもよい4-、5-、6- または7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成する；

R^g は、H、CN、または NO_2 である；

mは、0、1、2、または3である；

nは、0または1である；

pは、0、1、2、3、4、5、または6である；および

qは、0、1、2、3、4、5、または6である。】。

【0035】

ある実施態様において、Aがアリールである。

ある実施態様において、Aがフェニルである。

ある実施態様において、Aがヘテロアリールである。

ある実施態様において、Aがピラゾリルである。

ある実施態様において、Aがピリジルである。

【0036】

ある実施態様において、Lは、 C_{1-8} アルキレン、 C_{2-8} アルケニレン、 C_{2-8} アルキニレン、 $(CR^5R^6)_p-(C_{3-10}$ シクロアルキレン)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ アリーレン)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-(C_{1-10}$ ヘテロシクロアルキレン)- $(CR^5R^6)_q$ 、 $(CR^5R^6)_p-($ ヘテロアリーレン)-

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

ある実施態様において、Lは、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{NR}^c(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^d(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{S}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{S}(\text{O})\text{NR}^c(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ 、または $(\text{CR}^5\text{R}^6)_p\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c(\text{CR}^5\text{R}^6)_q$ である。

【 0 0 4 3 】

ある実施態様において、Qは、H、 Cy^1 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、または SR^{a1} であって、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{2-6} アルキニルは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、4または5の置換基により所望により置換されていてもよい。

【 0 0 4 4 】

ある実施態様において、Qは、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ である。

【 0 0 4 5 】

ある実施態様において、Qは Cy^1 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、または OR^{a1} である。

【 0 0 4 6 】

ある実施態様において、 Cy^1 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により所望により置換されていてもよいアリールまたはシクロアルキルである。

【 0 0 4 7 】

ある実施態様において、 Cy^1 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a1}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{C}(=\text{NR}^g)\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、 $\text{NR}^{c1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b1}$ 、および $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c1}\text{R}^{d1}$ から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により各々所望により置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

【 0 0 4 8 】

ある実施態様において、 R_1 はHである。

ある実施態様において、 R_2 はHである。

ある実施態様において、 R_2 は C_{1-6} アルキルである。

ある実施態様において、 R_2 はメチルである。

ある実施態様において、 R_2 は C_{1-6} アルコキシである。

ある実施態様において、 R_2 はメトキシである。

ある実施態様において、 R_3 はHである。

ある実施態様において、 R_4 はHである。

ある実施態様において、 R_5 はHである。

ある実施態様において、 R_6 はHである。

【 0 0 4 9 】

ある実施態様において、該化合物は、式IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIIf、またはIIgで

【化 3】



40

50

アルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により各々所望により置換されていてもよいアリールまたはシクロアルキルである。

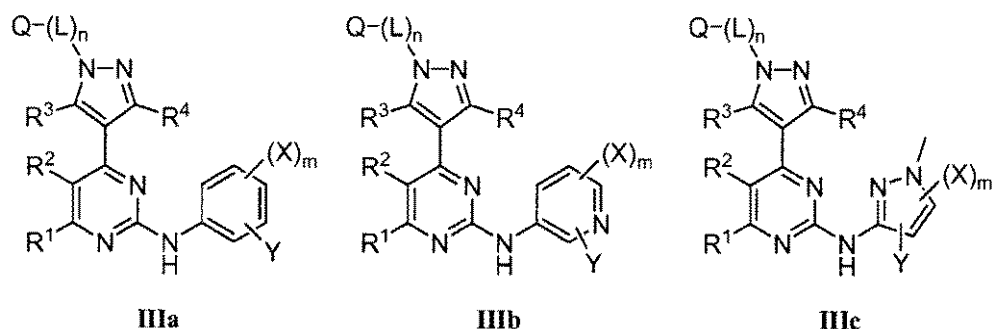
【0058】

ある実施態様において、Cy²は、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、およびS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立して選択される1、2、3、4、または5の置換基により各々置換されていてもよいヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

【0059】

ある実施態様において、該化合物は、式IIIa、IIIb、またはIIIcである：

【化4】



。

【0060】

本明細書の様々な部分において本発明の化合物の置換基は群または範囲をもって開示される。本発明はかかる群および範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことを特記する。例えば、「C₁₋₆ アルキル」なる語は、個々にメチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル、および C₆ アルキルを具体的に開示する意図である。

【0061】

明確にするために、別々の態様の関係で記載される本発明の特定の特徴は、単一の態様の組み合わせにおいて提供されうることさらに理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の態様に関して記載される本発明の様々な特徴は、別々にまたはあらゆる好適な組み合わせとして提供されう。

【0062】

本明細書における様々な箇所において、結合置換基が記載される。それは特に結合置換基の前向きおよび後ろ向きの両方の形態を含む各結合置換基を意図している。例えば、-NR(CR'¹R'²)_n-は、-NR(CR'¹R'²)_n-および-(CR'¹R'²)_nNR-の両方を含む。構造が明らかに結合基を要する場合、基について列挙されたマーカッシュ型の可変部は結合基であると理解される。例えば、該構造が結合基を必要とし、かかる可変部についてのマーカッシュ群の定義が「アルキル」または「アリール」を挙げている場合、「アルキル」または「アリール」は結合アルキレン基またはアリーレン基を、それぞれ表すと理解される。

【0063】

「n員環」という用語において、nとは、典型的には、環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を記載する整数である。例えば、ピペリジニルは6員環ヘテロシクロアルキル環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10-員環 シクロアルキル基の例である。

【 0 0 6 4 】

本明細書において用いる、「アルキル」の語は直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。アルキル基は、1 ~ 約 20、2 ~ 約 20、1 ~ 約 10、1 ~ 約 8、1 ~ 約 6、1 ~ 約 4、または1 ~ 約 3の炭素原子を含みうる。結合アルキル基は、本明細書において「アルキレン」と称する。

【 0 0 6 5 】

本明細書において用いる、「アルケニル」の語は、1以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。アルケニル基は、2 ~ 約 20、3 ~ 約 15、2 ~ 約 10、2 ~ 約 8、2 ~ 約 4、または2 ~ 約 3の炭素原子を含みうる。結合アルケニル基は本明細書において「アルケニレン」と称する。

10

【 0 0 6 6 】

本明細書において用いる、「アルキニル」とは、1以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基をいう。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。アルキニル基は、2 ~ 約 20、3 ~ 約 15、2 ~ 約 10、2 ~ 約 8、2 ~ 約 6、2 ~ 約 4、または2 ~ 約 3の炭素原子を含みうる。結合アルキニル基は、本明細書において「アルキニレン」と称する。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書において用いる、「ハロアルキル」は、1以上のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 、などが挙げられる。

【 0 0 6 8 】

本明細書において用いる場合、「ハロスルファニル」は、1以上のハロゲン置換基を有する硫黄基をいう。ハロスルファニル基の例としては、ペンタハロスルファニル基、例えば SF_5 が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

本明細書において用いる、「アリール」は、単環式または多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。ある態様において、アリール基は6 ~ 約 20、6 ~ 約 15、または6 ~ 約 10の炭素原子を有する。結合アリール基は本明細書において「アリーレン」と称する。

30

【 0 0 7 0 】

本明細書において用いる、「シクロアルキル」とは、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む非-芳香族環状炭化水素をいう。シクロアルキル基は単環式でも多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)の基でもスピロ環でもよい。シクロアルキル基の環形成炭素原子はオキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。シクロアルキル基はまた、シクロアルキリデンを含む。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した(即ち、結合を共有する)1以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体等も含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含むあらゆる環形成原子を介して結合していてもよい。シクロアルキル基は、3 ~ 約 20、3 ~ 約 15、3 ~ 約 10、3 ~ 約 8、3 ~ 約 7、3 ~ 約 6または4 ~ 約 7の炭素原子を有し得る。結合シクロアルキル基は本明細書において「シクロアルキレン」と称する。

40

50

【0071】

本明細書において用いる、「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つのヘテロ原子の環メンバー、例えば硫黄、酸素、または窒素有する芳香族複素環をいう。ヘテロアリアル基は単環および多環(例えば、2、3、または4の縮合環を有する)系を含む。ヘテロアリアル基の例としては、これらに限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられる。ある態様において、ヘテロアリアル部分のあらゆる環形成Nはオキソによって置換されていてもよい。ある態様において、ヘテロアリアル基は1~約20の炭素原子を有し、さらなる態様において約3~約20、約3~約10、または約3~約5の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロアリアル基は3~約14、4~約14、3~約7、または5~6の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロアリアル基は、1~約4、1~約3、または1~2のヘテロ原子を有する。結合ヘテロアリアル基は本明細書において「ヘテロアリーレン」と称する。

10

【0072】

本明細書において用いる、「ヘテロシクロアルキル」は、1以上の環形成ヘテロ原子、例えば、O、N、またはS原子を有する非芳香族ヘテロ環をいう。ヘテロシクロアルキル基は、単環および多環(例えば、2、3または4の縮合環を有する)系ならびにスピロ環を含む。「ヘテロシクロアルキル」基の例としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1,4-ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロ環に縮合(即ち、非芳香族ヘテロ環と結合を共有)した1以上の芳香環を有する部分も含まれ、例えば、ヘテロ環のフタリミジル、ナフタリミジル、およびベンゾ誘導体が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合しうる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は縮合芳香環の環形成原子を含むいずれの環形成原子を介して結合していてもよい。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約20の炭素原子を有し、さらなる態様において、約3~約20の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は3~約14、4~約14、3~約7、または5~6の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約4、1~約3、または1~2のヘテロ原子を含む。ヘテロシクロアルキル基は、1~約20、1~約15、1~約10、1~約8、1~約7、1~約6、または1~約5の炭素原子を含み得る。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~3の二重または三重結合を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~2の二重または三重結合を含む。結合ヘテロシクロアルキル基は本明細書において「ヘテロシクロアルキレン」と称する。

20

30

40

【0073】

本明細書において用いる、「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。

【0074】

本明細書において用いる、「アリアルアルキル」は、アリアルによって置換されたアルキルをいい、「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキルによって置換されたアルキルをいう。アリアルアルキル基の例はベンジルである。

【0075】

本明細書において用いる場合、「ヘテロアリアルアルキル」は、ヘテロアリアルにより置換されたアルキルをいい、「ヘテロシクロアルキルアルキル」はヘテロシクロアルキル

50

により置換されたアルキルをいう。

【0076】

本明細書において用いる、「アミノ」は NH_2 をいう。

【0077】

本明細書において用いる、「アルコキシ」は、-O-アルキル基をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ、イソプロポキシ）、t-ブトキシ等が挙げられる。

【0078】

本明細書において用いる、「ハロアルコキシ」は、-O-(ハロアルキル)基をいう。

【0079】

本明細書に記載する化合物は不斉であってもよい(例えば、1以上の立体中心を有する)。すべての立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマーは特に断りのない限り含まれる。不斉に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形態にて単離可能である。光学活性形態を光学不活性出発物質から調製する方法は当該技術分野において知られており、例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によって調製される。オレフィン、 $\text{C}=\text{N}$ 二重結合等の多くの幾何異性体も本明細書に記載する化合物において存在し得、かかるすべての安定な異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体混合物または分離された異性体形態として単離されうる。

【0080】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において公知の多数の方法のいずれによって行ってもよい。方法の例は光学活性塩形成性有機酸であるキラル分割酸を用いる分別再結晶である。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、DおよびL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性ショウノウスルホン酸、例えば、 α -ショウノウスルホン酸である。分別結晶化法に好適なその他の分割剤としては、立体異性体的に純粋な形態の α -メチルベンジルアミン(例えばSおよびR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

【0081】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によっても行うことが出来る。好適な溶出溶媒の組成は当業者によって決定することが出来る。

【0082】

本発明の化合物は互変異性形態も含む。互変異性形態は、単結合の隣接する二重結合との交換(swapping)とともに、随伴するプロトンの移動の結果として起こる。互変異性形態は、同じ実験式と総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック(proto-tropic)互変異性体も含む。プロトトロピック互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、アミド-イミド酸対、エナミン-イミン対、およびプロトンがヘテロ環系の2以上の位置を占めうる環状形態、例えば、1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、および1H-および2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は平衡にあってもよいし、適当な置換によって立体的に一方の形態に固定されていてもよい。

【0083】

本発明の化合物はさらに、水和物および溶媒和化合物、ならびに無水および非溶媒和化合物の形態を含む。

【0084】

本発明の化合物は中間体または最終化合物に生じるすべての原子の同位体も含みうる。同位体には、同じ原子番号であるが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれる。

10

20

30

40

50

【0085】

本明細書において用いる、「化合物」という語は、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体を含む意味である。

【0086】

すべての化合物、およびその医薬上許容される塩は、その他の物質、例えば、水および溶媒とともに見いだされうるし(例えば、水和物および溶媒和物)または、単離されうる。

【0087】

ある態様において、本発明の化合物およびその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的または実質的に分離されていることを意味する。部分的分離には、例えば、本発明の化合物に富む組成物が含まれる。実質的分離は少なくとも約 50重量%、少なくとも約 60重量%、少なくとも約 70重量%、少なくとも約 80重量%、少なくとも約 90重量%、少なくとも約 95重量%、少なくとも約 97重量%、または少なくとも約 99重量%の本発明の化合物またはその塩を含む組成物を含みうる。化合物およびその塩を単離する方法は当該技術分野において常套的である。

10

【0088】

本明細書において用いられる「医薬上許容される」という語句は、通常の医薬の判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であって過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題または合併症がなく、適切な利益/危険比に見合う、化合物、物質、組成物および/または剤形をいう。

20

【0089】

「周囲温度」および「室温」という表現は、本明細書において用いる場合、当該技術分野で理解されており、反応が実施される部屋のおよその温度、例えば、約20 ~ 約30の温度である反応温度などの温度を一般にいう。

【0090】

本発明はまた、本明細書に記載する化合物の医薬上許容される塩も含む。本明細書において用いる場合、「医薬上許容される塩」は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物が存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾されたものである。医薬上許容される塩の例としては、これらに限定されないが、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸または有機酸塩；酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリまたは有機塩；等が挙げられる。本発明の医薬上許容される塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の常套の非毒性塩が含まれる。本発明の医薬上許容される塩は、塩基性または酸性部分を有する親化合物から常套の化学的方法によって合成することが出来る。一般に、かかる塩はこれら化合物の遊離酸または塩基形態と、化学量論の、水または有機溶媒、あるいはそれらの混合物中の適当な塩基または酸とを反応させることによって調製できる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル (ACN) などの非水性媒体が好ましい。好適な塩の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed.、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Sciences、66、2 (1977)に記載されており、そのそれぞれは、その全体を引用により本明細書に含める。

30

40

【0091】

合成

本発明の化合物(その塩を含めて)は、公知の有機合成技術を用いて調製することができ、多数の可能な合成経路にしたがって合成することが出来る。

【0092】

本発明の化合物の調製反応は有機合成の当業者によって容易に選択できる好適な溶媒中で行うとよい。好適な溶媒とは反応が行われる温度で、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度で、出発物質(反応物)、中間体、または生成物と実質的に反応しないものであろう。所与の反応は1つの溶媒または2以上の溶媒混合物中で行うことが出来る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒を当業者により

50

【 0 0 9 3 】

【 0 0 9 4 】

10

【 0 0 9 5 】

20

【化 5】



【 0 0 9 6 】

【 0 0 9 7 】

40

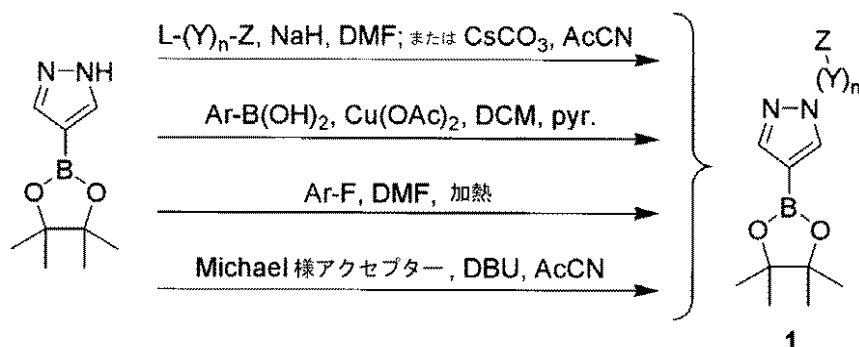
【 0 0 9 8 】

50

コールエステルと好適に置換されたアクリレート、アクリロニトリルまたは他のMichael様アクセプターとの反応により調製できる。

【化 6】

スキーム 2



10

【0099】

本明細書に記載したスキームの全てにおいて、例えば、Y、Z、R、R¹、R⁵などの置換基上に存在する官能基がある場合、適切な場合および所望であればさらなる改変を行い得ることに注意されたい。例えば、CN基を水素化して、アミド基を得ることも可能である；カルボン酸を、エステルに変換でき、次いでアルコールへ還元でき、またさらに改変することも可能である。別の例では、OH基を、良好な離脱基、例えばメシレートに変換できる、これは次の例えばCNによる求核置換に好適である。さらに、OH基を、フェノール、またはヘテロアリアルアルコールとのMitsunobu反応条件に供して、アリアルまたはヘテロアリアルエーテル化合物を得ることができる。当業者は、さらなる改変も認めるであろう。

20

【0100】

上記した反応順序は様々な標的分子に適合させるように改変させ得るということをさらに留意すべきである。例えば、4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステルを、置換-1,4-ジクロロピリミジンと反応させて、最初にSuzuki生成物を生成させることができる。次いで、Suzuki生成物の該ピラゾールNH基を、さらに図式2に記載したとおりに官能化できる。

30

【0101】

方法

本発明の化合物は、1以上の様々なキナーゼ、例えば、Janus キナーゼ(JAK)の活性を調節することができる。「調節する」という用語は、キナーゼの活性を上昇または低下させる能力を意味する。したがって、本発明の化合物は、キナーゼと本明細書に記載する1以上の化合物または組成物とを接触させることにより、キナーゼ、例えば、JAKキナーゼまたはABLを調節する方法に利用できる。ある態様において、本発明の化合物は1以上のキナーゼの阻害剤として作用しうる。さらなる態様において、本発明の化合物は、調節する量の本発明の化合物を投与することにより受容体の調節を必要とする個体においてキナーゼの活性を調節するのに用いることができる。

40

【0102】

癌細胞増殖および生存は複数のシグナル伝達系路に影響を受けているので、本発明は、薬物抵抗性キナーゼ突然変異体によって特徴づけられる疾患状態の治療に有用である。さらに、それらがその活性を調節するキナーゼに異なる優先度を示す異なるキナーゼ阻害剤を、組み合わせることで用いることができる。このアプローチは、複数のシグナル伝達系路を標的化することにより疾患状態の治療において高度に有効であることが判明し、細胞における薬物抵抗性の可能性を低下させ、疾患の治療の毒性を低減させる。

【0103】

本発明の化合物が結合および/または調節するキナーゼには、受容体および非受容体 Se

50

r/Thr キナーゼ、例えば、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼ キナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、Akt、およびmTOR; 受容体 Tyr キナーゼ、例えば、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGF R、PDGF R、CSF1R、KIT、FLK-1I、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2; および非受容体 Tyr キナーゼ、例えば、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、またはABLが挙げられる。特定のJAKはJAK1、JAK2、JAK3またはTYK2を含む。ある態様において、JAKはJAK1またはJAK2である。ある態様において、JAKはJAK2である。ある態様において、JAKは突然変異体である。ある態様において、突然変異体JAKは、JAK2における突然変異において V617F、F537-K539delinsL、H538QK539L、K539L、またはN542-E543delを担持する。ある態様において、非受容体 Tyr キナーゼは、ABL、例えば、ABL1またはARG (ABL2)である。ある態様において、ABLは突然変異体である。ある態様において、突然変異体 ABL はT315I 突然変異を担持する。ある態様において、突然変異体 ABLは、T315D、F359D、D276G、E255K、M351T、G250E、H396R、Q252H、Y253H、E355G、F317L、G250E、Y253F、F359V、Q252R、L387M、M244V、M343T/F382L、またはV379I 突然変異を担持する。ある態様において、JAKおよびABL キナーゼ活性の両方が調節される。ある態様において、キナーゼは複数の遺伝子の融合に起因し、例えば、融合は以下のように2つの遺伝子の間で起こる: BCR/ABL1、TEL/ABL1、NUP214/ABL1、EMS/ABL1、SFQ/ABL1、BCR/ARG、TEL/ARG、TEL/PDGF R、HIP1/PDGF R、RAB5/PDGF R、H4/PDGF R、Myomegalin/PDGF R、CEV14/PDGF R、NIN1/PDGF R、HCMOGT/PDGF R、KIAA1509/PDGF R、TP53BP1/PDGF R、FIIP1L1/PDGF R、BCR/PDGF R、BCR/JAK2、TEL/JAK2、PCM1/JAK2、TEL/SYK、TEL/TRKC、ZNF198/FGFR1、FOP/FGFR1、CEP110/FGFR1、HERVK/FGFR1、BCR/FGFR1、FGFR10P2/FGFR1、TIF1/FGFR1、TEL/FGFR3、TEL/FLT3、TEL/FRK、NPM/ALK、TPM3/ALK、TFG/ALK、ATIC/ALK、CLTC/ALK、MSN/ALK、TPM4/ALK、AL017/ALK、RANBP2/ALK、MYH9/ALK、CARS/ALK。

【0104】

本発明の化合物が結合および/または調節するキナーゼには、JAK ファミリーのあらゆるメンバーが含まれる。ある態様において、JAKは、JAK1、JAK2、JAK3またはTYK2である。ある態様において、JAKはJAK1またはJAK2である。ある態様において、JAKはJAK2である。ある態様において、JAKはJAK3である。

【0105】

ある態様において、2以上の本発明の化合物が1つのキナーゼ(例えば、JAK2)の活性の阻害に用いられる。

【0106】

ある態様において、2以上の本発明の化合物が、2以上のキナーゼ(例えば、JAK2)、例えば、少なくとも2つのキナーゼ(例えば、ABL1およびJAK2)の阻害に用いられる。

【0107】

ある態様において、化合物は、1つのキナーゼ(例えば、JAK2)の活性を阻害するために別のキナーゼ 阻害剤と組み合わせて用いられる。

【0108】

ある態様において、化合物は、2以上のキナーゼ(例えば、JAK2)、例えば、少なくとも2つのキナーゼの活性を阻害するために別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いられる。

【0109】

本発明の化合物は、選択的でありうる。「選択的」とは、化合物が少なくとも1つのその他のキナーゼと比較してより大きい親和性または強度でそれぞれキナーゼに結合または阻害すること意味する。ある態様において、本発明の化合物は、JAK3および/またはTYK2よりもJAK1またはJAK2の選択的阻害剤である。ある態様において、本発明の化合物は(例えば、JAK1、JAK3 および TYK2と比べて)JAK2の選択的阻害剤である。理論に拘束する意図はないが、JAK3の阻害剤は免疫抑制作用を導きうるので、JAK3よりもJAK2に選択的であって癌(例えば、多発性骨髄腫)の治療に有用な化合物は、免疫抑制性副作用がより少ない

10

20

30

40

50

というさらなる利点を提供しうる。選択性は、少なくとも約5倍、10倍、少なくとも約 20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍または少なくとも約1000倍でありうる。選択性は当該技術分野において常套的な方法によって測定することが出来る。ある態様において、選択性は各酵素のKm ATP濃度にて試験されうる。ある態様において、本発明の化合物のJAK3よりもJAK2に対する選択性は、細胞内ATP濃度にて判定することが出来る。ある態様において、本発明の化合物の選択性は、特定のJAKキナーゼ活性に関連する細胞アッセイによって判定することが出来る。

【0110】

本発明の別の側面は、治療を必要とする個体に、治療上有効量または有効用量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与することによる、個体(例えば、患者)におけるキナーゼ-関連疾患または障害を治療する方法に関する。キナーゼ-関連疾患には、過剰発現および/または異常な活性レベルを含むキナーゼの発現または活性に直接的または間接的に関連するあらゆる疾患、障害または症状が含まれうる。異常な活性レベルは、正常の健康な組織または細胞における活性レベルと疾患細胞における活性レベルを比較することによって判定することが出来る。キナーゼ-関連疾患にはまた、キナーゼ活性を調節することによって予防、寛解または治癒されうるあらゆる疾患、障害または症状が含まれうる。ある態様において、疾患は、JAK、ABL、またはその両方の異常な活性によって特徴づけられる。ある態様において、疾患は、突然変異体JAK2、例えば、突然変異が偽-キナーゼドメインに存在する突然変異体JAK2によって特徴づけられる。ある態様において、疾患は、例えば、突然変異がキナーゼドメインに存在する突然変異体ABLによって特徴づけられる。

【0111】

キナーゼ-関連疾患の例としては、免疫系に関する疾患、例えば、臓器移植拒絶(例えば同種移植片拒絶および移植片対宿主病)が挙げられる。

【0112】

キナーゼ-関連疾患のさらなる例としては、自己免疫疾患、例えば、皮膚障害、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節炎、I型糖尿病、狼瘡、乾癬、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、自己免疫甲状腺障害等が挙げられる。ある態様において、自己免疫疾患は、自己免疫水疱性皮膚障害、例えば、尋常性天疱瘡(PV)または水疱性類天疱瘡(BP)である。

【0113】

キナーゼ-関連疾患のさらなる例としては、アレルギー症状、例えば、喘息、食品アレルギー、アトピー性皮膚炎および鼻炎が挙げられる。キナーゼ関連疾患のさらなる例としては、ウイルス性疾患、例えば、エプスタイン・バーウイルス (EBV)、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV I、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)およびヒト パピローマウイルス(HPV)による疾患が挙げられる。

【0114】

キナーゼ-関連疾患または症状のさらなる例としては、皮膚障害、例えば乾癬(例えば、尋常性乾癬)、アトピー性皮膚炎、発疹、皮膚刺激、皮膚感作(例えば、接触性皮膚炎 またはアレルギー性接触性皮膚炎)が挙げられる。例えば、医薬を含む特定の物質は、局所投与されると、皮膚感作を引き起こしうる。ある態様において、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤と、望ましくない感作を引き起こす薬剤との共投与または逐次投与は、かかる望ましくない感作または皮膚炎の治療に有用であり得る。ある態様において、皮膚障害は、少なくとも1つの本発明のキナーゼ阻害剤の局所投与により治療される。

【0115】

さらなる態様において、キナーゼ-関連疾患は、固形腫瘍を特徴とするもの(例えば、前立腺癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、カポジ肉腫、キャスルマン病、黒色腫等)、血液癌(例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病、または多発性骨髄腫)、および皮膚癌、例えば、皮膚 T-細胞リンパ腫 (CTCL)および皮膚 B-細胞リンパ腫を含む癌である。皮膚 T-細胞リンパ腫の例としては、セザリ-症候群および菌状息肉腫が含まれる。さらなる態様において、キナ

ーゼ-関連疾患は、子宮内膜および子宮頸癌である。

【0116】

キナーゼ-関連疾患はさらに、JAK キナーゼからのシグナル伝達の上昇をもたらす突然変異（遺伝的または後成的）の存在によって特徴づけられるものも含みうる。これらには突然変異したサイトカインおよび増殖因子受容体を有する疾患が含まれる（例えば、突然変異体 EpoRまたはMPL）。さらに、JAK 経路 活性化の正味の上昇をもたらすJAKの下流の突然変異（例えば、SOCSまたはPIAS タンパク質）もキナーゼに関連するとみなすべきである。

【0117】

キナーゼ-関連疾患はさらに、突然変異体 キナーゼの発現によって特徴づけられるものも含みうる。これらには、突然変異体 JAK2、例えば、少なくとも1つの突然変異を偽-キナーゼドメインに有する突然変異体 JAK2（例えば、JAK2V617F）または偽-キナーゼドメイン近くに有する突然変異体 JAK2（エキソン12）の発現によって特徴づけられる疾患（NEJM、356:459-468;2007）および突然変異体 ABL1の発現によって特徴づけられる疾患（例えば、BCR-ABLまたはABL1T315I）が含まれる。

10

【0118】

キナーゼ-関連疾患はさらに、骨髄増殖性疾患（MPD）、例えば、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄線維症を伴う骨髄化生（myeloid metaplasia with myelofibrosis）（MMM）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、好酸球増加症候群（HES）、全身性マスト細胞疾患（SMCD）等を含みうる。

20

【0119】

さらにキナーゼ-関連疾患は炎症および炎症性疾患を含む。炎症性疾患の例としては、眼の炎症性疾患（例えば、虹彩炎、ブドウ膜炎、強膜炎、結膜炎、または関連疾患）、呼吸器の炎症性疾患（例えば、鼻および副鼻腔を含む上気道、例えば、鼻炎または副鼻腔炎あるいは下気道、例えば、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患等）、炎症性筋疾患、例えば、心筋炎、およびその他の炎症性疾患が挙げられる。

【0120】

本明細書に記載するキナーゼ阻害剤はさらに、虚血再灌流障害または炎症性虚血事象に関連する疾患または症状、例えば脳卒中または心停止の治療にも用いることが出来る。本明細書に記載するキナーゼ阻害剤はさらに、食欲不振、悪液質または疲労、例えば、癌に起因または関連するものの治療にも用いることが出来る。本明細書に記載するキナーゼ阻害剤はさらに再狭窄、強皮症、または線維症の治療にも用いることが出来る。線維症の例は、腎臓線維形成および肺線維症である。本明細書に記載するキナーゼ阻害剤はさらに低酸素症または星膠症に関連する症状、例えば、糖尿病性網膜症、癌、または神経変性の治療にも有用であり得る。例えば、Dudley, A.C.et,al. Biochem. J. 2005, 390(Pt 2):427-36およびSriram, K, et.,al. J. Biol. Chem. 2004, 279(19):19936-47. Epub 2004 Mar 2を参照。

30

【0121】

治療上有効量の本発明の化合物（例えば、2以上の化合物）を患者に投与することにより、該患者における自己免疫性疾患、皮膚障害、ウイルス疾患、癌、または骨髄増殖性障害を処置する方法を、さらに提供する。ある実施態様において、本発明の化合物を、さらなるキナーゼ阻害剤と組合せて投与できる。

40

【0122】

本発明の化合物を投与することにより痛風、全身性炎症反応症候群（SIRS）および敗血症ショックを処置する方法を、さらに提供する。本発明は、例えば、良性前立腺肥大症または良性前立腺過形成を理由とする増加した前立腺の大きさを、本発明の化合物を投与することにより処置する方法を提供する。

【0123】

本明細書において用いる場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を互いに一緒にすることをいう。例えば、キナーゼと本発明

50

の化合物とを「接触させる」ことには、本発明の化合物の個体または患者、例えば、キナーゼを有するヒトへの投与、ならびに例えば、本発明の化合物のキナーゼを含む細胞または精製調製物を含むサンプルへの導入が含まれる。

【0124】

本明細書において用いる場合、「個体」または「患者」という用語は、互換的に用いられ、あらゆる動物をいい、例えば、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類が挙げられ、もっとも好ましくはヒトである。本明細書において用いる、「若年」という語は、疾患状態または障害の発生が18歳より前に起こるヒト患者をいう。

【0125】

本明細書において用いる場合、「治療上有効量」という用語は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて研究者、獣医、医者またはその他の臨床家によって調べられる生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量をいう。

【0126】

本明細書において用いる、「治療する」または「治療」の語は、1)疾患の予防；例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防；2)疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害(即ち、病理および/または症状のさらなる進行の阻止)または、3)疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解(即ち、病理および/または症状からの回復)をいう。

【0127】

併用療法

1以上のさらなる医薬品、例えば、化学療法薬、抗炎症薬、ステロイド、免疫抑制剤ならびにBCR-ABL1、Flt-3、EGFR、HER2、c-MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF-1R、RAF およびFAK キナーゼ 阻害剤、例えば、WO 2006/056399に記載のもの、またはその他の薬剤を、キナーゼ-関連疾患、障害または症状の治療のために本発明の化合物と組み合わせて用いることが出来る。1以上のさらなる医薬品は患者に同時に投与しても連続的に投与してもよい。治療抗体を、キナーゼ-関連疾患、障害または症状の治療のために本発明の化合物と組み合わせて用いてもよい。

【0128】

併用療法に使用される抗体の例としては、これらに限定されないが、トラスツズマブ(例えば、抗-HER2)、ラニビズマブ(例えば、抗-VEGF-A)、ベバシズマブ(商品名、アバスタ)、例えば、抗-VEGF、パニツムマブ(例えば、抗-EGFR)、セツキシマブ(例えば、抗-EGFR)、およびc-METに対する抗体が挙げられる。

【0129】

化学療法薬の例としては、プロテオソーム(proteosome)阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、サリドマイド、レプリミド、およびDNA-傷害薬、例えば、メルファラン、ドキソルピシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチン等が挙げられる。

【0130】

1以上の以下の薬剤を本発明の化合物と組み合わせて用いてもよく、非限定的なリストとして表す；細胞分裂阻害剤、シスプラチン、ドキソルピシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート(methotrexate)、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214 662、イレッサ、タルセバ、EGFRに対する抗体、グリベック(商標)、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスフォルアミン、プスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラピン、6-メルカプトプリン、6-

10

20

30

40

50

チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン(leucovirin)、エロキサチン(商標)、ペントスタチン(Pentostatine)、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド 17. アルファ.-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロン プロピオネート、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、リュープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルピン(Navelbene)、アナストロゾール(Anastrozole)、レトロゾール(Letrozole)、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ハーセプチン、ベキサール、ベルケイド、ゼヴァリン、トリセノックス、ゼローダ、ピノレルピン、ポルフィマー、アービタックス、ロボソーマル(Liposomal)、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レトロゾール(Letrozole)、フルベストラント、エキセメスタン、フルベストラント、イホスフォミド(Ifosfomide)、リツキシマブ、C225、キャンパス、クロファラビン、クラドリピン、アフディコロン(aphidicolon)、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Sml1、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3-AP、およびMDL-101,731。

10

20

【0131】

化学療法薬の例としては、プロテオソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、サリドマイド、レプリミド、およびDNA-傷害薬、例えばメルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチン等が挙げられる。

【0132】

ステロイドの例としては、コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾンが挙げられる。

【0133】

Bcr-ABL1阻害剤の例としては、米国特許第5,521,184号、WO 04/005281、EP2005/009967、EP2005/010408、および米国特許出願60/578,491に開示の化合物およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

30

【0134】

好適な Flt-3 阻害剤の例としては、WO 03/037347、WO 03/099771、およびWO 04/046120に開示の化合物およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0135】

好適な RAF 阻害剤の例としては、WO 00/09495およびWO 05/028444 に開示の化合物およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

【0136】

好適な FAK 阻害剤の例としては、WO 04/080980、WO 04/056786、WO 03/024967、WO 01/064655、WO 00/053595、および WO 01/014402に開示の化合物およびその医薬上許容される塩が挙げられる。

40

【0137】

ある態様において、1以上の本発明のキナーゼ阻害剤は、癌の治療において化学療法薬と組み合わせて用いることができ、その毒性作用を増悪させることなく化学療法薬単独に対する応答と比較して治療応答を改善することが出来る。癌、例えば、多発性骨髄腫の治療に用いられるさらなる医薬の例としては、例えば、これらに限定されないが、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン [MP]、ドキソルビシン、デキサメタゾン、およびベルケイド(ボルテゾミブ)が挙げられる。多発性骨髄腫の治療に用いられるさらなる薬剤としては、Bcr-ABL1、Flt-3、RAFおよびFAK キナーゼ 阻害剤が挙げられる。相加または

50

相乗効果が本発明のキナーゼ阻害剤とさらなる医薬の組合せの望ましい結果である。さらに、癌細胞(例えば、多発性骨髄腫、肺癌、等)の治療薬(例えば、デキサメタゾン、メルファラン、エルロチニブ/タルセバ、イマチニブ、ダサチニブ等)に対する抵抗性は本発明のキナーゼ阻害剤による治療により逆転しうる。医薬は本発明の化合物と単一または連続用量形態にて組み合わせることが出来、あるいは医薬は別々の用量形態で同時または逐次に投与することが出来る。

【0138】

ある態様において、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾンは少なくとも1つのキナーゼ阻害剤と組み合わせて患者に投与され、ここでデキサメタゾンまたはその他の治療薬は連続的ではなく間欠的に投与される。

10

【0139】

さらなる態様において、1以上の本発明のキナーゼ阻害剤とその他の治療薬の組合せは、骨髄移植または幹細胞移植の前、最中および/または後に患者に投与することが出来る。

【0140】

医薬製剤および剤形

医薬として用いる場合、本発明の化合物を医薬組成物の形態で投与することが可能である。かかる組成物は薬学分野に周知の方法で調製することが出来、局所的または全身的のいずれかの治療が望ましいか、そして治療されるべき領域に応じて様々な経路で投与することが出来る。投与は、局所(例えば、経皮、上皮、経眼および経粘膜、例えば、鼻腔内、経膈および直腸送達)、肺(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入またはガス注入による、例えば噴霧器による；気管内または鼻腔内)、経口または非経口であってよい。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または注入；または頭蓋内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回注射の形態であってもよく、あるいは、例えば、連続的注入ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物および剤形には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体および散剤が含まれうる。常套の医薬用の担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要であることや望ましいこともあり得る。被覆されたコンドーム、グローブなども有用であり得る。

20

【0141】

本発明は、1以上の医薬上許容される担体(賦形剤)と組み合わせて1以上の上記の本発明の化合物を活性成分として含む医薬組成物も包含する。本発明の組成物の製造において、活性成分は、典型的には賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、またはその他の容器のような形態にてかかる担体に封入される。賦形剤が希釈剤として作用する場合は、それは活性成分の媒体、担体または媒介物質として作用する、固体、半固体、または液体物質であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トロッチ剤、小袋、サシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射可能溶液および滅菌充填散剤の形態であり得る。

30

40

【0142】

剤形の調製において、活性化合物はその他の成分との混合の前に粉碎されて適当な粒径とされうる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは粉碎して200メッシュ未満の粒径とすればよい。活性化合物が実質的に水溶性の場合、粒径は粉碎によって調整され、例えば、約40メッシュの剤形において実質的に均一な分布が提供される。

【0143】

本発明の化合物は、公知の粉碎手順、例えば、湿式粉碎を用いて粉碎して錠剤形成およびその他の製剤タイプに適当な粒径を得てもよい。本発明の化合物の微粉化した(ナノ粒子)調製物は当該技術分野で公知の方法によって調製することが出来、例えば、国際特許出願公開 WO 2002/000196を参照されたい。

50

【0144】

好適な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカン、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。剤形はさらに以下を含んでもよい：滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、およびミネラルオイル；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存料、例えば、安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味料；および香料。本発明の組成物は当該技術分野において知られた手順の使用により、患者への投与後に活性成分が迅速、持続または遅延放出するように製剤してもよい。

10

【0145】

組成物は単位用量形態にて製剤してもよく、各用量は約 5～約1000 mg (1 g)、より通常には約100～約500 mgの活性成分を含む。「単位用量形態」という用語は、ヒト対象およびその他の哺乳類のための単一の用量として好適な物理的に離れた単位をいい、各単位は好適な医薬用賦形剤と組み合わせて、所望の治療効果を与えるよう計算されたあらかじめ決定された量の活性物質を含む。

【0146】

活性化化合物は広範な用量範囲で有効であり得、一般に医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与する化合物の量は、通常医師によって、関連する状況、例えば治療すべき症状、選択した投与経路、実際に投与する化合物の種類、個体患者の年齢、体重および

20

応答、患者の症状の重篤度等にしがって決定されることを理解されたい。

【0147】

固体組成物、例えば、錠剤の製造のために、活性主成分は医薬用賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体予備処方組成物に形成される。かかる予備処方組成物が均一であるという場合、活性成分は典型的には、組成物を同等に有効な単位用量形態、例えば、錠剤、丸剤およびカプセルに容易にさらに分割できるように組成物中に均一に分散している。この固体予備処方は次いで、例えば、約0.1～約1000 mgの本発明の活性成分を含む上記タイプの単位用量形態へとさらに分割される。

【0148】

本発明の錠剤または丸剤は被覆されていてもよいし、あるいは、持効性作用の利点を与える剤形を提供するよう配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側用量および外側用量成分を含んでもよく、後者は前者の外被の形態をとる。これら2成分は腸溶性層により分離されていてもよく、かかる層は胃での崩壊に耐え、内側成分がそのままの状態で十二指腸を通過することを可能にし、あるいは放出を遅らせることを可能にする。様々な材料をかかる腸溶性層または被覆として使用でき、かかる材料としては、多数の高分子酸および高分子酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートなどの材料との混合物が挙げられる。

30

【0149】

本発明の化合物および組成物が経口または注射による投与のために導入され得る液体形態としては、水溶液、好適に香味をつけたシロップ、水性または油性懸濁液、および香味をつけた、食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油による乳濁液およびエリキシル剤および類似の医薬用媒体が挙げられる。

40

【0150】

吸入またはガス注入のための組成物としては、医薬上許容される水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は上記のような好適な医薬上許容される賦形剤を含んでもよい。ある態様において、組成物は経口または経鼻呼吸経路により局所または全身作用のために投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧されてもよい。噴霧される溶液は噴霧装置から直接的に吸ってもよいし、噴霧装置を顔用マスクのテントにつけてもよいし、間欠的陽圧呼吸機器によって吸ってもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は経口または経鼻的に剤形を

50

適当な方法で送達する装置から投与してもよい。

【0151】

患者に投与する化合物または組成物の量は、投与されるもの、投与目的、例えば、予防または治療、患者の状態、投与方法等に依存して変動する。治療用途においては、組成物は疾患に既に罹患している患者に疾患およびその合併症の症状を治癒させるか少なくとも部分的に停止させるのに十分な量投与すればよい。有効用量は、治療すべき疾患の症状、ならびに例えば、疾患の重篤度、患者の年齢、体重および全体的な症状等の因子に依存してかかりつけ医師の判断により変動する。

【0152】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であってよい。かかる組成物は、常套の滅菌技術によって滅菌してもよいし、無菌ろ過してもよい。水溶液はそのまま使用するように梱包されてもよいし、凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥調製物は無菌水性担体と投与前に混合される。化合物の調製物のpHは典型的には3~11の間であり、より好ましくは5~9でありもっとも好ましくは7~8である。特定の上記賦形剤、担体または安定剤の使用により、医薬塩が形成されるということが理解されるであろう。

【0153】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状況および症状、および処方する医師の判断にしたがって変動しうる。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的性質（例えば、疎水性）、および投与経路のような多数の因子によって変動しうる。例えば、本発明の化合物は非経口投与のための化合物を約 0.1~約 10% w/v含む生理的緩衝水溶液において提供されうる。典型的な用量範囲は約 1 μ g/kg~約 1 g/kg体重/日である。ある態様において、用量範囲は約 0.01 mg/kg体重 /日~約 100 mg/kg体重 /日である。用量はおそらく疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択した化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の剤形、およびその投与経路といった可変条件に依存するであろう。有効用量はインビトロまたは動物モデル試験系から得た用量応答曲線から外挿することができる。

【0154】

本発明の組成物はさらに1以上のさらなる医薬品、例えば化学療法薬、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤を含んでいてもよく、その例は上記の通りである。

【0155】

本発明を特定の実施例によりさらに詳細に記載する。以下の実施例は例示の目的で記載されたものであり、決して本発明を限定する意図はない。当業者であれば本質的に同じ結果をもたらすよう変化または改変できる様々な必須でないパラメーターを容易に認識するであろう。実施例の化合物は本明細書に記載する少なくとも1つのアッセイにしたがってJAK 阻害剤であることが判明した。

【実施例】

【0156】

実施例

一般的には、例示した化合物を、Waters XBridge 逆相HPLC (RP-HPLC) カラム(C18、19 \times 100 mm、5 μ M)にて、注入容量2 mL、流速30 mL/分、アセトニトリル/0.15%NH₄OH含有水のグラジエントにて溶出して精製した。酸性の分取HPLC条件が特定された場合には、該生成物をアセトニトリル/0.01%トリフルオロ酢酸(TFA)含有水のグラジエントにて溶出させた。

分析LCMSを、Waters SunFire RP-HPLC カラム(C18、2.1 \times 50 mm、5 μ M)で、注入容量2 μ L、流速3mL/分、3分間、2~80%のBのグラジエントにて(A=0.025%TFAを含む水；B=アセトニトリル)溶出して行った。

【0157】

(3-エンド)-8-アザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールハイドロクロライドおよび2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン ハイドロクロライドを、WO 2007/089683に記

10

20

30

40

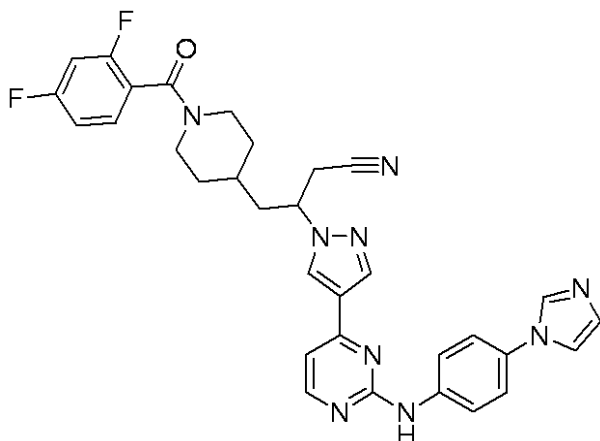
50

載の方法に従って調製した。4,4-ジメチル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン TFA塩を、WO 2005/110992に記載の方法に従って調製した。

【 0 1 5 8 】

実施例1：3-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

【 化 7 】



10

ステップ1：tert-ブチル 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

ジメチルスルホキシド (7.43 mL, 0.105 mol)を、-78 で塩化メチレン (244.2 mL)中の塩化オキサリル (5.53 mL, 0.0654 mol)に添加した。10分後、塩化メチレン (488.4 mL)中のtert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g, 0.0436 mol)を添加して、得られる混合物を-78 で30分間攪拌した。トリエチルアミン (30.4 mL, 0.218 mol)を、次いで添加して、該混合物を、温度を徐々に室温まで昇温させて5時間攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物を、塩化メチレンで抽出した。該有機層を併せて、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させて、直接次のステップに用いた。LCMS (M+Na) 250.0。

【 0 1 5 9 】

ステップ 2：tert-ブチル 4-(3-シアノプロパ-2-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

0 で1.0 Mのカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン(45.8 mL)溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(7.77 mL, 0.0480 mol)のテトラヒドロフラン (58.39 mL)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで0 で再冷却した。該反応混合物に、テトラヒドロフラン (11.7 mL)中のtert-ブチル 4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (9.91 g, 0.0436 mol)の溶液を添加した。該反応を、室温にあたため、室温にて終夜攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を、塩水で洗浄して乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、シリカゲル上でヘキサン中0~40%のEtOAcにて溶出させて精製し、所望の生成物(8.22 g、2ステップにおいて75%)を得た。LCMS (M+Na) 273.0。

40

【 0 1 6 0 】

ステップ 3：tert-ブチル 4-(3-シアノ-2-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

アセトニトリル (33.0 mL)中の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)-1H-ピラゾール (1.28 g, 6.60 mmol)溶液に、tert-ブチル 4-(3-シアノプロパ-2-エン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.30 g, 13.2 mmol)に続いて、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.987 mL, 6.60 mmol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌した。該反応混合物を蒸発乾固させた後に、該残留物を、ヘキサン中0-50%のEtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物(2.35 g、80%)を得た。LCMS (M+H) 445.2

50

【 0 1 6 1 】

ステップ 4: tert-ブチル 4-(2-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シアノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (5 mL)および水 (0.5 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン (0.26 g、1.7 mmol)、tert-ブチル 4-3-シアノ-2-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピルピペリジン-1-カルボキシレート (0.76 g、1.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.1 g、0.1 mmol)およびリン酸カリウム(1.1 g、5.2 mmol)の混合物を、100 で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈し、水、塩水で洗浄した、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。該残留物を、ヘキサン中0~100%のEtOAcにて溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物(277 mg、37%)を得た。LCMS (M+Na) 453.0。

10

【 0 1 6 2 】

ステップ 5: 3-(4-(2-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

ジオキサン(2 mL)中のtert-ブチル 4-2-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シアノプロピルピペリジン-1-カルボキシレート (0.277 g、0.643 mmol)の混合物に、ジオキサン中の4 M HCl (4 mL)を添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。塩化メチレン(5.0 mL)中で得られる粗生HCl塩に、トリエチルアミン (0.269 mL、1.93 mmol)に続いて2,4-ジフルオロベンゾイルクロライド (0.0948 mL、0.771 mmol)を添加した。該混合物を、室温にて30分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄して乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた粗生成物(300 mg、99%)を、直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 471.0。

20

【 0 1 6 3 】

ステップ 6: 3-(4-(2-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

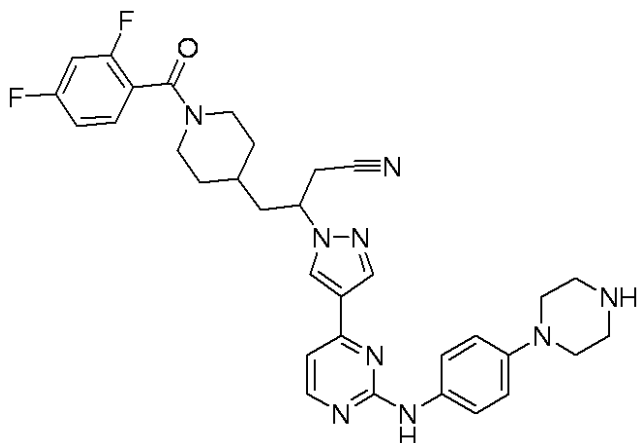
乾燥1,4-ジオキサン(0.5 mL)中の3-(4-(2-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル (30 mg、0.06 mmol)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリン (15.2 mg、0.0956 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (9.3 mg、0.054 mmol)混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、RP-HPLCで精製し、所望の生成物(25 mg、71%)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 594.1。

30

【 0 1 6 4 】

実施例2: 4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【 化 8 】



40

この化合物を、ステップ6における4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンを、1-(4-アミ

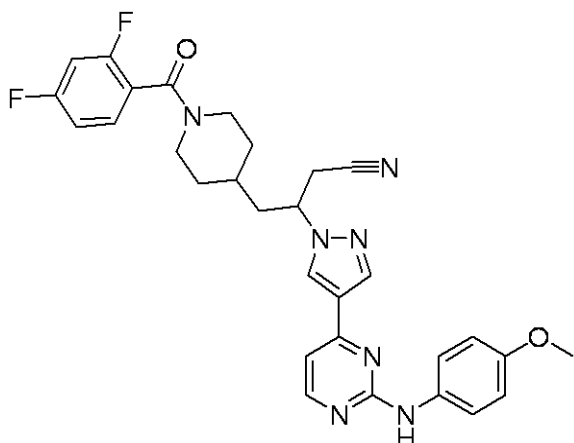
50

ノ-フェニル)-ピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチル エステルに置き換えて、実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 611.2.

【 0 1 6 5 】

実施例3 : 4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【 化 9 】



10

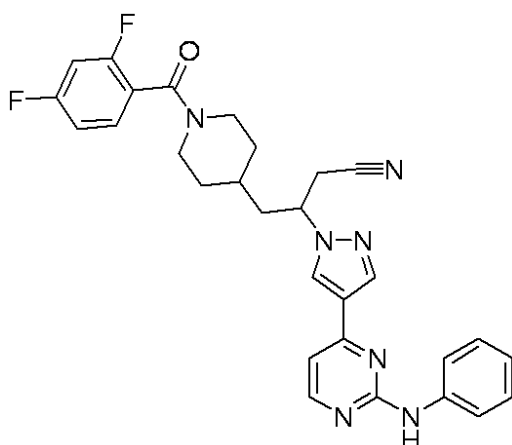
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりにp-メトキシアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 558.2.

20

【 0 1 6 6 】

実施例4 : 4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【 化 1 0 】



30

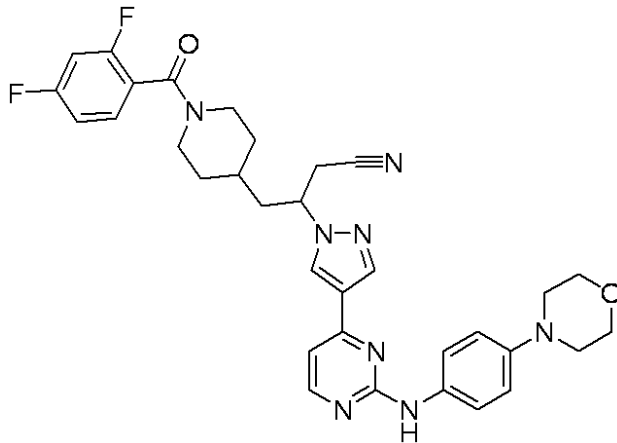
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりにアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 528.1.

40

【 0 1 6 7 】

実施例5 : 4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-ホルリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 1 1】



10

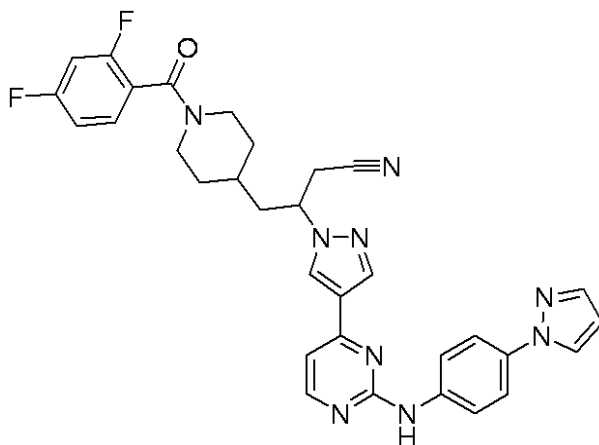
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-モルホリニル)-ベンゼンアミンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 613.3.

【 0 1 6 8】

実施例6: 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

20

【化 1 2】



30

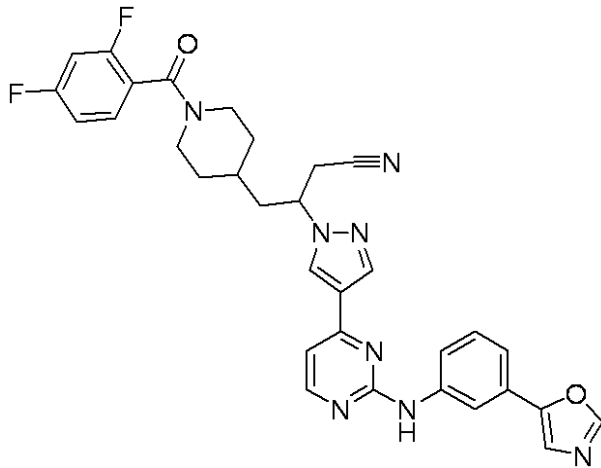
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 594.2.

【 0 1 6 9】

実施例7: 4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

40

【化 1 3】



10

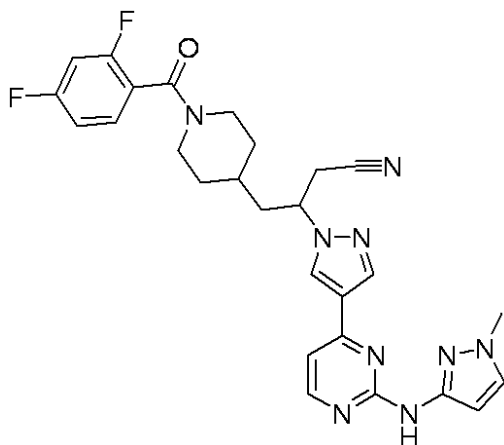
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 595.2.

【 0 1 7 0 】

実施例8：4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

20

【化 1 4】



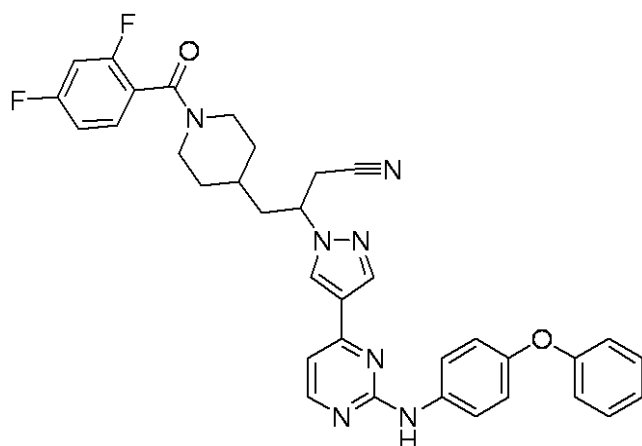
30

この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 532.1.

【 0 1 7 1 】

実施例11：4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-フェノキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 1 5】



10

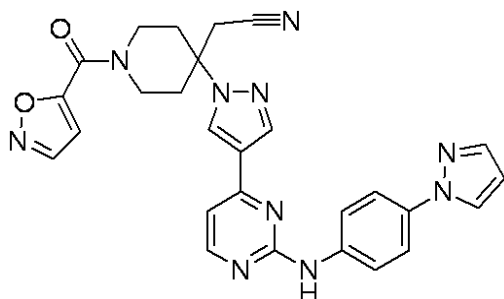
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりにp-フェノキシアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 620.2.

【 0 1 7 2】

実施例12：2-(4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

20

【化 1 6】



【 0 1 7 3】

30

ステップ1：tert-ブチル 4-(シアノメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート

0 で 1.0 Mのカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン (26.3 mL) 溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(4.47 mL、0.0276 mol)のテトラヒドロフラン(33.61 mL)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで0 に再度冷却した。該反応混合物に、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジincarboxylate(5.0 g、0.025 mol)のテトラヒドロフラン(6.72 mL)溶液を添加した。該反応を、室温にあたたため、室温にて終夜攪拌した。水でクエンチした後、該混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中0~60%のEtOAcを用いて溶出するシリカゲルにて精製し、所望の生成物(5.40 g、97%)を得た。LCMS (M+Na) 244.9.

40

【 0 1 7 4】

ステップ2：tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

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)-1H-ピラゾール (4.3 g、0.022 mol)のアセトニトリル (50 mL) 溶液に、tert-ブチル 4-(シアノメチレン)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.9 g、0.022 mol)に続いて1,8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.3 mL、0.022 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌した。蒸発乾固させた後に、該残留物を、ヘキサン中0-100%のEtOAcにて溶出するシリカゲルで精製して、所望の生成物(5.62 g、61%)を得た。LCMS (M+H) 417.1.

【 0 1 7 5】

50

ステップ3: tert-ブチル 4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(20 mL)および水(2 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(1.00 g、6.71 mmol)、tert-ブチル 4-(シアノメチル)-4-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.8 g、6.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.5 g、0.4 mmol)、およびリン酸カリウム(4.3 g、20 mmol)の混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。該残留物を、ヘキサン中0~100%のEtOAcにて溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物(2.19 g、82%)を得た。LCMS (M+H) 403.0.

10

【0176】

ステップ4: (4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

ジオキサン(2 mL)中のtert-ブチル 4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.259 g、0.643 mmol)の混合物に、ジオキサン(4.0 mL)中の4M HClを添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。塩化メチレン(5.0 mL)中で得られる粗HCl塩に、トリエチルアミン(0.269 mL、1.93 mmol)、その後イソオキサゾール-5-カルボニルクロライド(0.074 g、0.771 mmol)を添加した。該混合物を、室温にて30分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該残留物(233 mg、91%)を、直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 398.0.

20

【0177】

ステップ5: 1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)-4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イルアセトニトリル

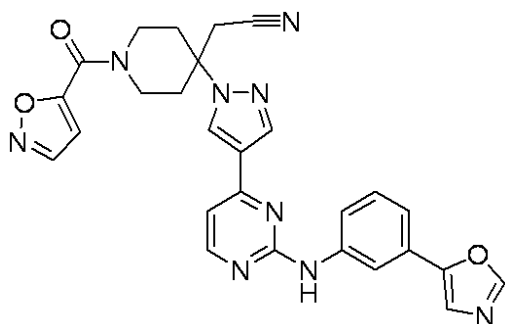
乾燥1,4-ジオキサン(0.6 mL)中の(4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル(30 mg、0.08 mmol)、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン(18.9 mg、0.119 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸(12 mg、0.067 mmol)の混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、RP-HPLCにて精製して、所望の生成物(22 mg、52%)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 521.1.

30

【0178】

実施例13: 2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化17】



40

この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例12に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 522.1.

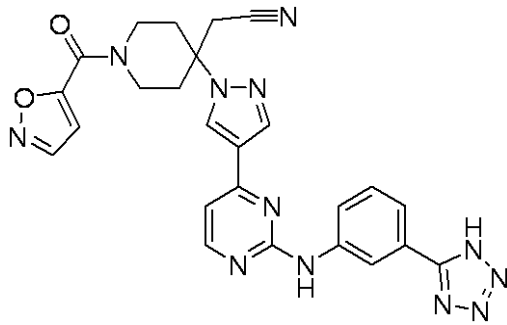
【0179】

実施例14: 2-(4-(4-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イ

50

ル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化18】



10

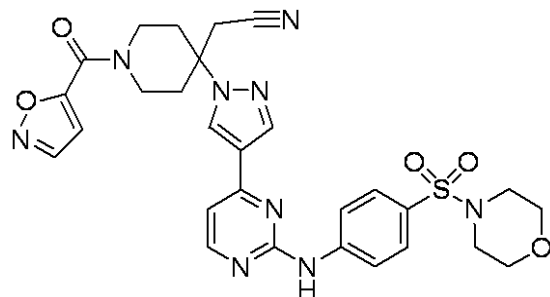
この化合物を、ステップ5において、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに3-(2H-テトラゾール-5-イル)-ベンゼンアミンを用いる実施例12に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 523.0.

【0180】

実施例15：2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(4-(モルホリノスルホニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

20

【化19】



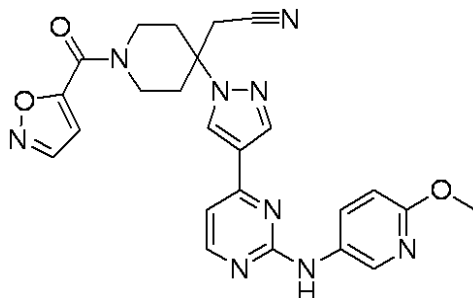
この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-モルホリニルスルホニル)-ベンゼンアミンを用いる実施例12に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 604.2.

30

【0181】

実施例16：2-(1-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-4-(4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化20】



40

この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに、6-メトキシ-3-ピリジンアミンを用いて実施例12に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.1.

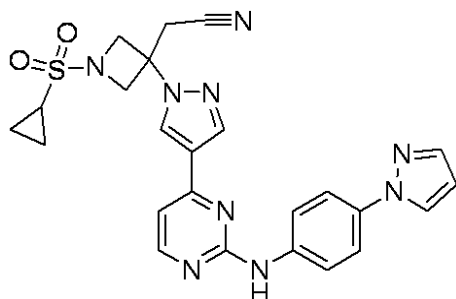
【0182】

実施例17：2-(3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル

50

)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 1】



10

ステップ1: tert-ブチル 3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0183】

0 で1.0Mのカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン(30.7 mL)溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(5.20 mL、0.0322 mol)のテトラヒドロフラン(39.12 mL)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで0 に再度冷却した。該反応混合物に、テトラヒドロフラン(7.82 mL)中のtert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート(5.0 g、0.029 mol)溶液を添加した。該反応を、室温まであたためて、室温にて終夜攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を、塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中0~70%のEtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製し、所望の生成物(5.40 g、95%)を得た。LCMS (M+Na) 217.1.

20

【0184】

ステップ2: tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

アセトニトリル(50 mL)中の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)-1H-ピラゾール(3.06 g、0.0158 mol)の溶液に、tert-ブチル 3-(シアノメチレン)アゼチジン-1-カルボキシレート (3.06 g、0.0158 mol)の後に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(2.36 mL、0.0158 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌した。蒸発乾固した後、該残留物を、ヘキサン中の0-100%EtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製して、所望の生成物(5.40 g、88%)を得た。LCMS (M+H) 389.1.

30

【0185】

ステップ3: tert-ブチル 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (20 mL)および水(2 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(1.0 g、6.7 mmol)、tert-ブチル 3-(シアノメチル)-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(2.6 g、6.7 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.5 g、0.4 mmol)、およびリン酸カリウム(4.3 g、20 mmol)混合物を、100 で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。該残留物を、ヘキサン中0~100%のEtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製して、所望の生成物(2.10 g、83%)を得る。LCMS (M+H) 375.0.

40

【0186】

ステップ4: (3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(0.241 g、0.643 mmol)混合物に、4M HClのジオキサン(4.0 mL)を添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。塩化メチレン(5.0 mL)中得られる粗HCl塩に、トリエチルアミン(0.269 mL、1.93 mmol)に続いてシクロプロパンスルホニルクロライド(0.0786 mL、0.771 mmol)を添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中0~100%のEtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製して、所望の生成物(0.10 g、83%)を得る。LCMS (M+H) 375.0.

50

ol)を添加した。該混合物を、室温にて30分間攪拌して、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させた。該残留物(229 mg、94%)を、直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 379.0.

【0187】

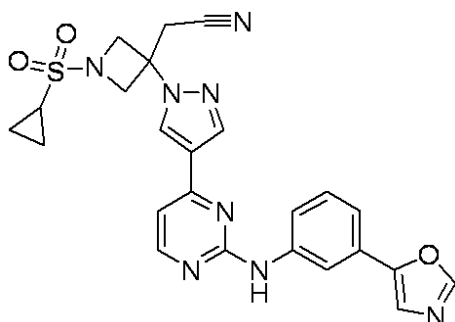
ステップ5: 1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イルアセトニトリル

乾燥1,4-ジオキサン(0.6 mL)中の(3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(30 mg、0.08 mmol)、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン(18.9 mg、0.119 mmol)、およびp-トルエン
10
スルホン酸(12 mg、0.067 mmol)の混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、RP-HPLCにて精製し、所望の生成物(17.6 mg、44%)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 502.0.

【0188】

実施例18: 2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化22】

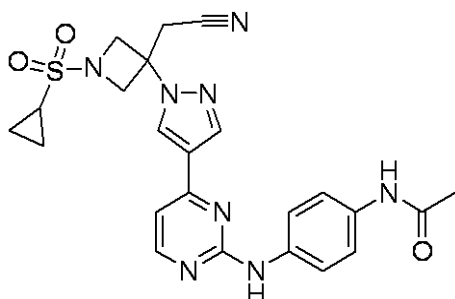


この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例17に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 503.1.

【0189】

実施例19: N-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化23】



この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例17に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 493.0.

【0190】

実施例20: 2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

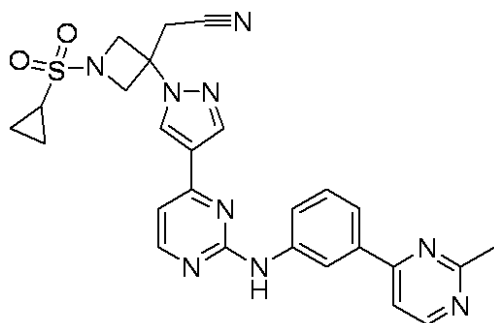
10

20

30

40

【化 2 4】



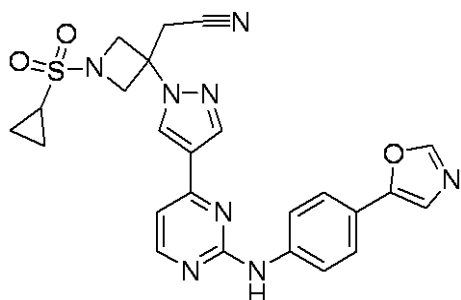
10

この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに3-(2-メチル-4-ピリミジニル)-ベンゼンアミンを用いる実施例17に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 528.2.

【 0 1 9 1】

実施例21：2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 5】



20

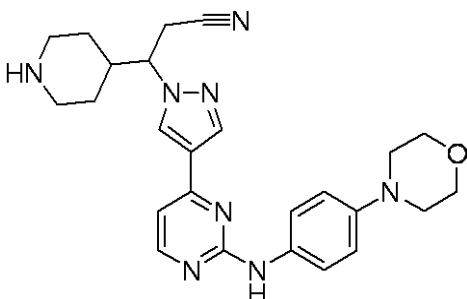
この化合物を、ステップ5において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに、4-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例17に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 503.0.

【 0 1 9 2】

実施例22：3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 6】



40

【 0 1 9 3】

ステップ1：tert-ブチル 4-(2-シアノビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

0 で1.0Mのカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン(24.6 mL)溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(4.18 mL、0.0258 mol)のテトラヒドロフラン(31.40 mL)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで再度0 に冷却した。該反応混合物に、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g、0.023 mol) のテトラヒドロフラン(6.28 mL)溶液を添加した。該反応を、室温まで昇温させ、室温にて終夜攪拌した。水でクエンチした後、該混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を、塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中0~50%のEtOAcにより

50

溶出するシリカゲルにて精製して、所望の生成物(5.10 g、92%)を得た。LCMS (M+Na) 259.0.

【0194】

ステップ2: tert-ブチル 4-2-シアノ-1-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルピペリジン-1-カルボキシレート

アセトニトリル(70 mL)中の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)-1H-ピラゾール(4.11 g、0.0212 mol)溶液に、tert-ブチル 4-(2-シアノビニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.00 g、0.0212 mol)に続いて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.16 mL、0.0212 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌した。蒸発乾固の後に、該残留物を、ヘキサン中0-100%EtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製し、所望の生成物(6.11 g、67%)を得た。LCMS (M+H) 431.2.

10

【0195】

ステップ3: tert-ブチル 4-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチルピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(20 mL)および水(2 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(1.04 g、6.98 mmol)、tert-ブチル 4-2-シアノ-1-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)エチルピペリジン-1-カルボキシレート (2.98 g、6.93 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.5 g、0.4 mmol)、およびリン酸カリウム(4.4 g、0.021 mol)混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物を、EtOAcで洗浄して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。該残留物を、ヘキサン中0~100% EtOAcを用いて溶出するシリカゲルにて精製し、所望の生成物(2.23 g、77%)を得た。LCMS (M+H) 417.1.

20

【0196】

ステップ4. 3-(4-2-((4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピペリジン-4-イルプロパンニトリル

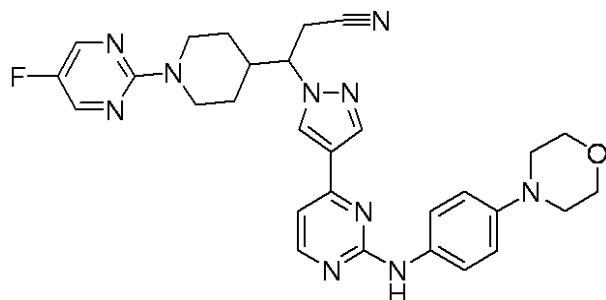
乾燥1,4-ジオキサン(10 mL)中のtert-ブチル 4-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-シアノエチルピペリジン-1-カルボキシレート (800 mg、0.002 mol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (500 mg、0.003 mol)、およびp-トルエンスルホン酸 (270 mg、0.0016 mol)混合物を、終夜還流した。該混合物を、水で希釈し、EtOAcで抽出し、併せた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該残留物を、ジクロロメタン中0~20%MeOHにて溶出するシリカゲルにて精製した。所望の生成物(30 mg、4%)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 459.1.

30

【0197】

実施例23: 3-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化27】



40

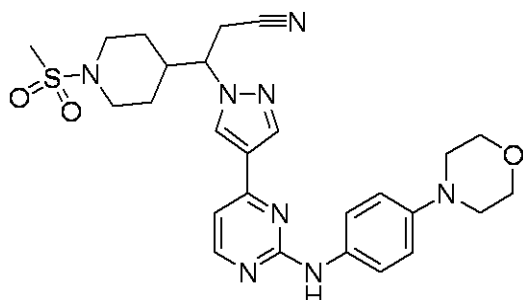
エタノール(0.5 mL)中の3-(4-2-((4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピペリジン-4-イルプロパンニトリル (0.030 g、0.065 mmol)、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (0.013 g、0.098 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.023 mL、0.13 mmol)の混合物を、密閉管内にて2時間120℃で加熱した。蒸発乾固の後に、該残留物をRP-HPLCで精製し、所望の生成物(12 mg、33%)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 555.2.

50

【 0 1 9 8 】

実施例24：3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【 化 2 8 】



10

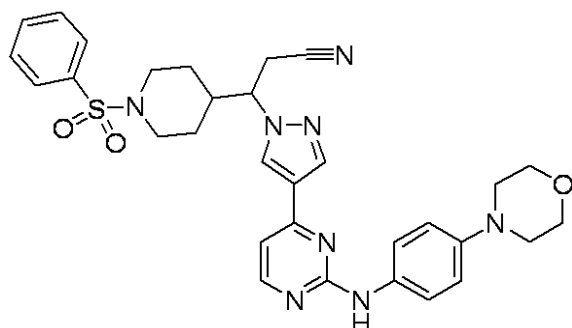
1.0M 炭酸ナトリウム水溶液(0.25 mL)およびテトラヒドロフラン(0.25 mL)中の3-(4-2-((4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ピペリジン-4-イルプロパンニトリルトリヒドロクロライド(30 mg, 0.05 mmol)の混合物に、メタンスルホニルクロライド(6.1 μ L, 0.079 mmol)を添加した。該反応を、室温にて30分間振盪した。該混合物を、水およびアセトニトリルで希釈し、RP-HPLCで精製して、所望の生成物(TFA塩)をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 537.1.

【 0 1 9 9 】

実施例25：3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパンニトリル

20

【 化 2 9 】



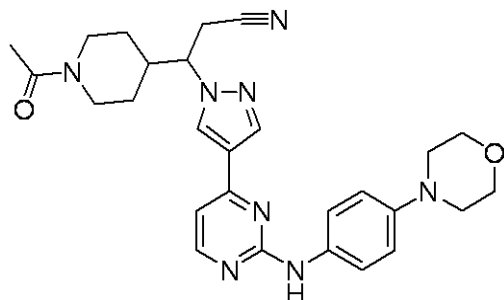
30

この化合物を、メタンスルホニルクロライドの代わりにスルホニルクロライドを用いる実施例24に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 599.1.

【 0 2 0 0 】

実施例26：3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【 化 3 0 】



40

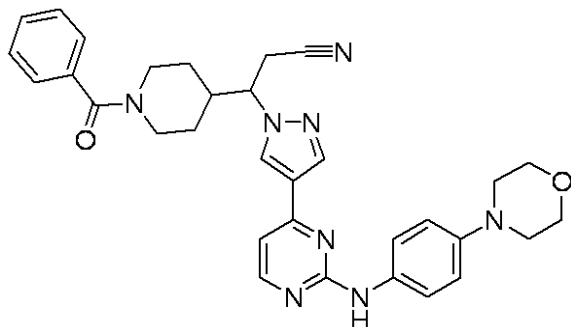
この化合物を、メタンスルホニルクロライドの代わりに塩化アセチルを用いる実施例24に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 501.2.

【 0 2 0 1 】

実施例27：3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

50

【化 3 1】



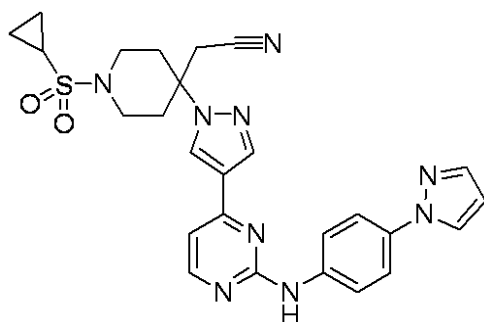
10

この化合物を、メタンスルホニルクロライドの代わりに塩化ベンゾイルを用いる実施例24に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 563.2.

【 0 2 0 2】

実施例28：2-(4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化 3 2】



20

ステップ1：(4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

ジオキサン (2 mL) 中のtert-ブチル 4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(シアノメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.487 g、1.21 mmol) 混合物に、ジオキサン (4.0 mL) 中の4 M HClを添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、次いで蒸発乾固させた。塩化メチレン (9.4 mL) 中の得られる粗HCl塩に、トリエチルアミン (0.505 mL、3.62 mmol) に続いてシクロプロパンスルホニルクロライド (0.148 mL、1.45 mmol) を添加した。該混合物を、室温にて30分間攪拌して、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄して、乾燥させて、蒸発乾固させた。該残留物を直接次のステップに用いた (402 mg、82%)。LCMS (M+H) 407.0.

30

【 0 2 0 3】

ステップ2：1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イルアセトニトリル

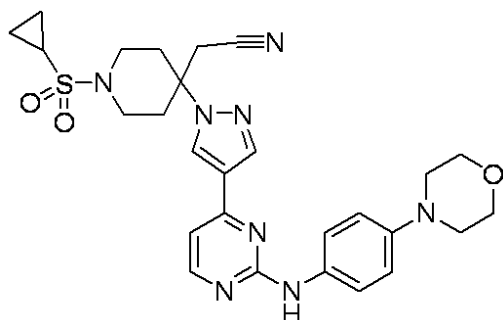
40

乾燥1,4-ジオキサン (0.6 mL) 中の(4-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル (30 mg、0.08 mmol)、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリン (18.9 mg、0.119 mol)、およびp-トルエンスルホン酸 (12 mg、0.067 mmol) 混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH10でRP-HPLCで精製し、遊離の塩として所望の生成物を得た (30 mg、72%)。LCMS (M+H) 530.1.

【 0 2 0 4】

実施例29：2-(1-(シクロプロピルスルホニル)-4-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化 3 3】



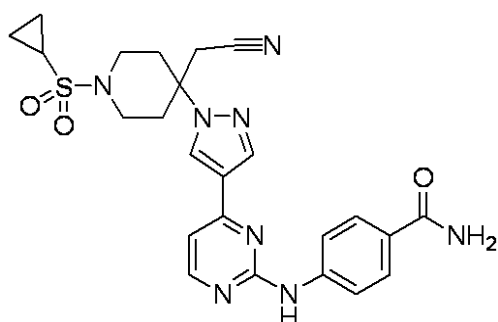
10

この化合物を、ステップ2において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-モルホリン-4-イル アニリンを用いる実施例28に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 549.1.

【 0 2 0 5】

実施例30：4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)ベンズアミド

【化 3 4】



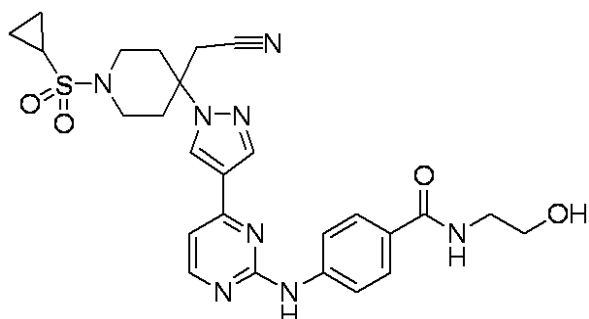
20

この化合物を、ステップ2において、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノ-ベンズアミドを用いる実施例28に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 507.0.

【 0 2 0 6】

実施例31：4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

【化 3 5】



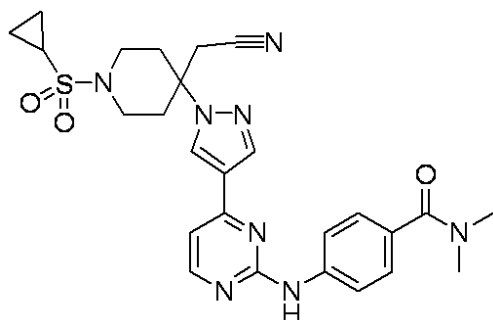
40

この化合物を、ステップ2において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-ベンズアミドを用いて実施例28に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 551.0.

【 0 2 0 7】

実施例32：4-(4-(1-(4-(シアノメチル)-1-(シクロプロピルスルホニル)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)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 3 6】

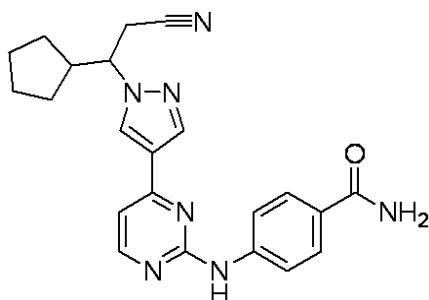


この化合物を、ステップ2において4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミを用いる実施例28に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 535.2.

【 0 2 0 8】

実施例33: 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

【化 3 7】



ステップ1: 3-シクロペンチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

アセトニトリル(30 mL)中の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)-1H-ピラゾール(2.00 g, 0.0103 mol)の溶液に、3-シクロペンチルアクリロニトリル(1.25 g, 0.0103 mol)の後に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.54 mL, 0.0103 mol)を添加した。得られる混合物を、60 で終夜攪拌し、次いで蒸発乾固させた。該残留物を、ヘキサン中0~50%EtOAcにて溶出して、シリカゲルで精製し、所望の生成物を得た(2.36 g, 73%)。LCMS (M+H) 316.1.

【 0 2 0 9】

ステップ2: 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

1,4-ジオキサン (5 mL)および水 (0.5 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(0.28 g, 1.9 mmol)、3-シクロペンチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(0.500 g, 1.59 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (100 mg, 0.1 mmol)、およびリン酸カリウム(1.0 g, 4.8 mmol)の混合物を、100 で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。残留物を、ヘキサン中0-80% EtOAcによる溶出により、シリカゲルで精製して、所望の生成物を得た。(323 mg, 67%)。LCMS (M+H) 302.0.

【 0 2 1 0】

ステップ3: 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

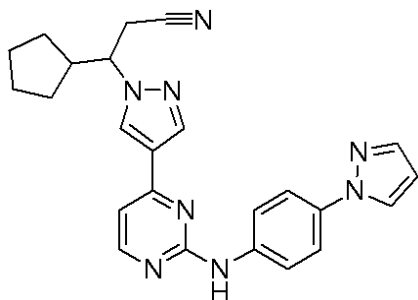
乾燥1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (30 mg, 0.1 mmol)、4-アミノ-ベンズアミド (20.3 mg, 0.149 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (14 mg, 0.084 mmol)混合物を、

終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH1でのRP-HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、38 mg、75%)。LCMS (M+H) 402.1.

【0211】

実施例34：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化38】



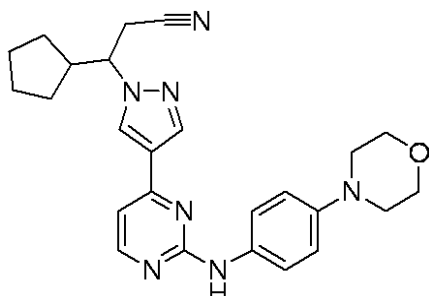
10

この化合物を、ステップ3において、4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 425.0.

【0212】

実施例35：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化39】



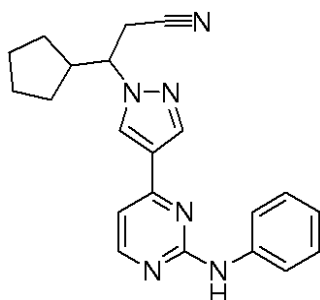
20

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに、4-モルホリン-4-イル アニリンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.1.

【0213】

実施例36：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化40】



30

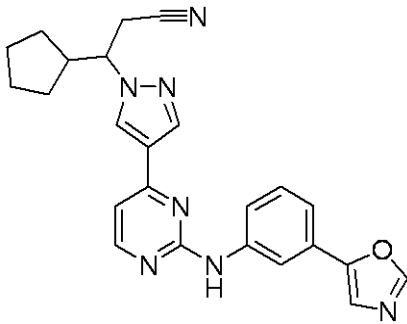
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにアニリンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 359.0.

【0214】

実施例37：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

40

【化 4 1】



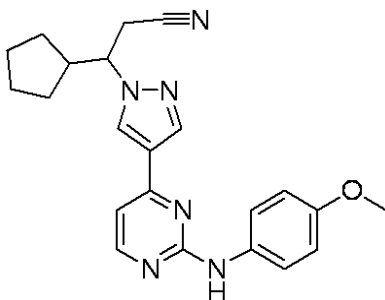
10

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 426.0.

【 0 2 1 5】

実施例38：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 4 2】



20

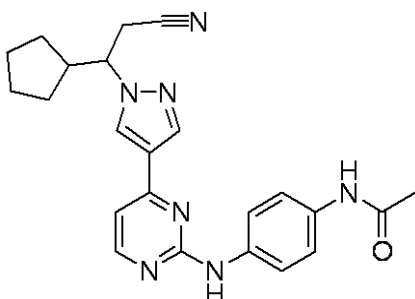
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにp-メトキシアニリンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 389.1.

【 0 2 1 6】

実施例39：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

30

【化 4 3】



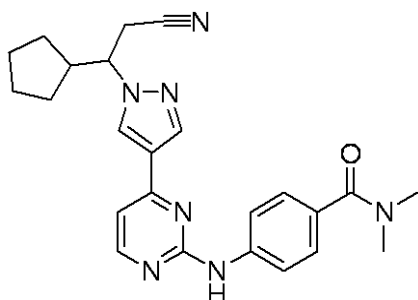
40

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 416.0.

【 0 2 1 7】

実施例40：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 4 4】



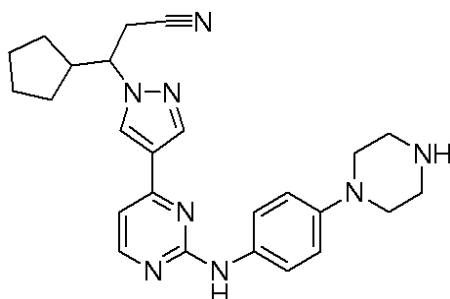
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 430.1.

10

【 0 2 1 8】

実施例41：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 4 5】



20

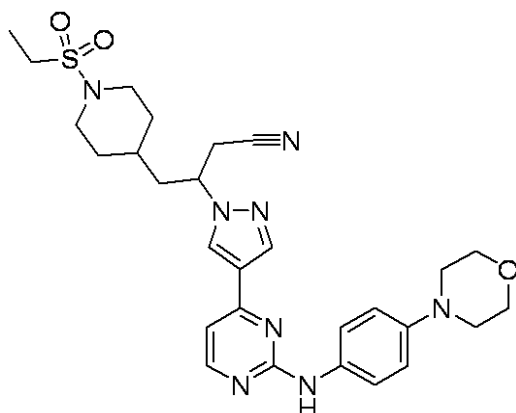
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに、1-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチル エステルを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 443.1.

【 0 2 1 9】

実施例42：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

30

【化 4 6】



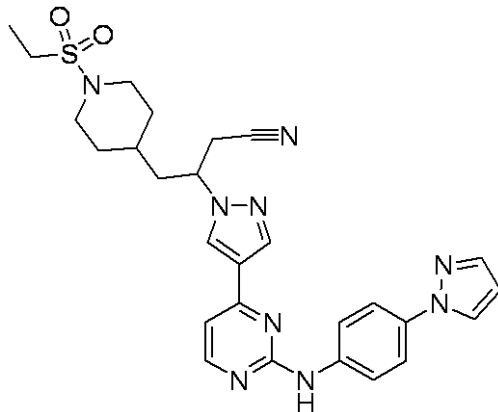
40

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにエタンスルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-モルホリン-4-イルアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 565.1.

【 0 2 2 0】

実施例43：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

【化 4 7】



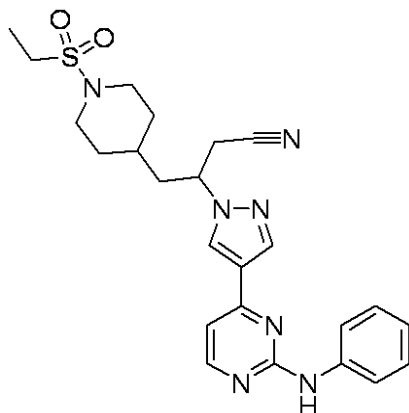
10

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにエタンスルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 546.2.

【 0 2 2 1】

実施例44：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 4 8】



20

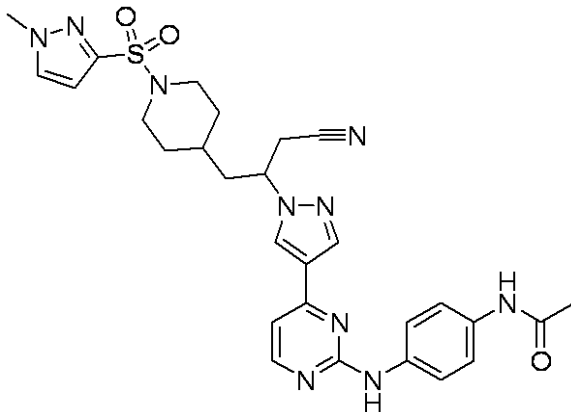
30

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにエタンスルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりにアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 480.1.

【 0 2 2 2】

実施例45：N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化 4 9】



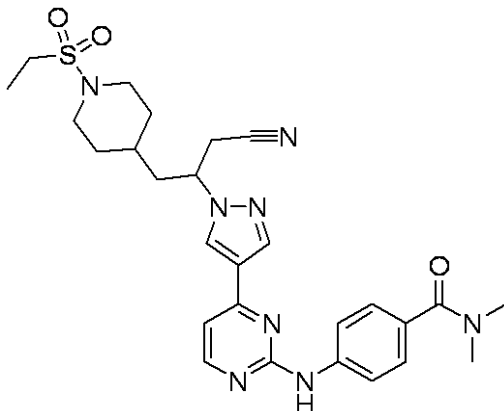
10

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 589.1.

【 0 2 2 3】

実施例46：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 5 0】



20

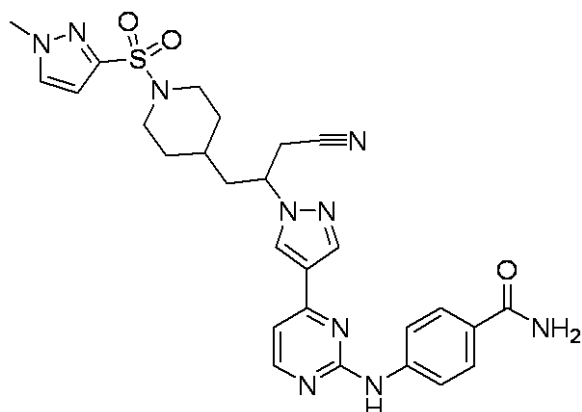
この化合物を、ステップ5において、2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにエタンスルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 551.2.

【 0 2 2 4】

実施例47：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

30

【化 5 1】



10

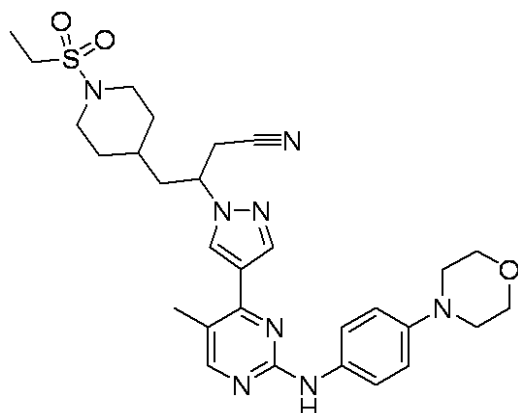
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノベンズアミドを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 575.1.

【 0 2 2 5】

実施例48：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 5 2】

20



30

ステップ1：tert-ブチル 4-(2-(4-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シアノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (7 mL) および水 (0.7 mL) 中、2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン (0.4 g、2.7 mmol)、tert-ブチル 4-(2-(4-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シアノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、2.25 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.2 g、0.1 mmol)、およびリン酸カリウム (1.4 g、6.8 mmol) の混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濃縮した。残留物を、0~100%にて溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物を得た。(652 mg、65%)。LCMS (M+Na) 467.0.

40

【 0 2 2 6】

ステップ2：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

乾燥1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中、tert-ブチル 4-(2-(4-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シアノプロピル)ピペリジン-1-カルボキシレート (30 mg、0.07 mmol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (18.0 mg、0.101 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (9.9 mg、0.057 mmol) の混合物を、終夜還流して、Boc基がないアミノ化生成物を得た。LCMS (M+H) 487.2.

【 0 2 2 7】

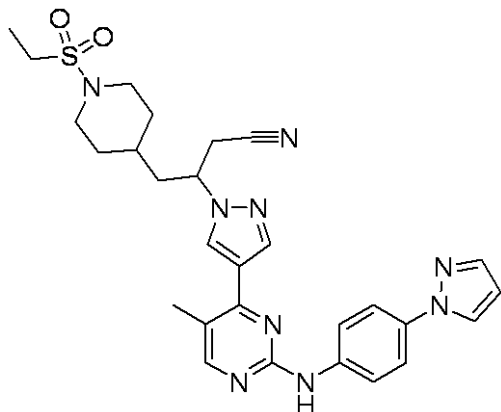
50

上記からの該混合物に、1.0 M 炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)に続いてエタンスルホニルクロライド(0.013 mL、0.13 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌した。該有機相を分割し、RP-HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、30 mg、62%)。LCMS (M+H) 579.2.

【0228】

実施例49：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

【化53】



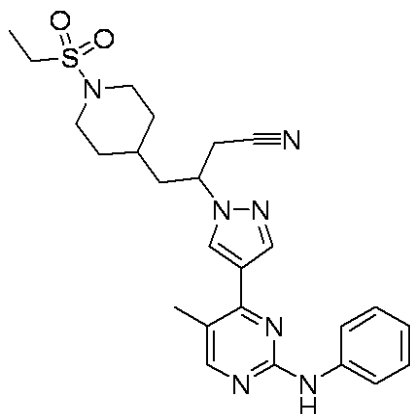
10

この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 560.1.

【0229】

実施例50：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化54】



30

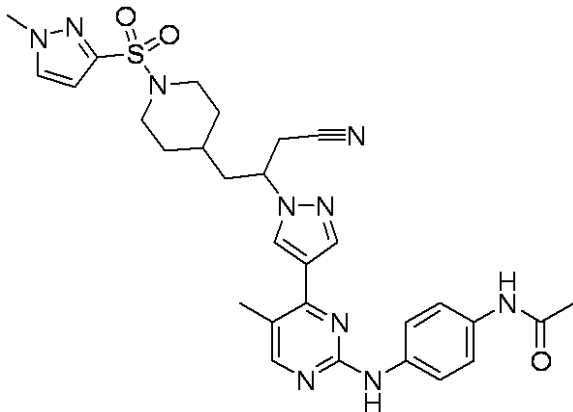
この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりにアニリンを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 494.1

40

【0230】

実施例51：N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化 5 5】



10

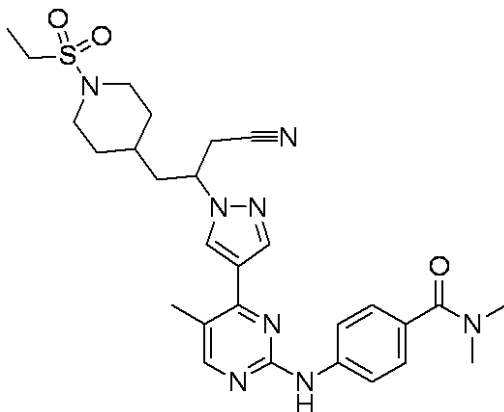
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 603.0.

【 0 2 3 1】

実施例52：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

20

【化 5 6】



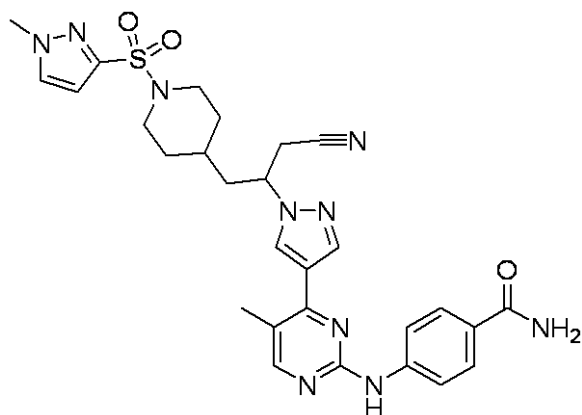
30

この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに 4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 565.1.

【 0 2 3 2】

実施例53：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

【化 5 7】



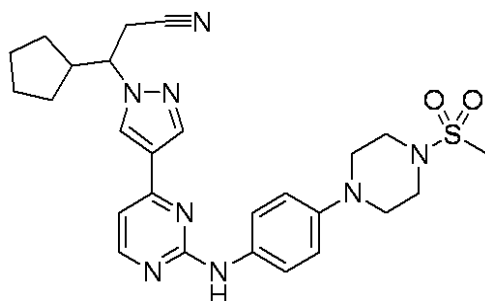
10

この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-アミノベンズアミドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 589.2.

【 0 2 3 3】

実施例54：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 5 8】



20

【 0 2 3 4】

乾燥1,4-ジオキサン(0.8 mL)中、3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (30 mg、0.1 mmol)、4-(ピペラジン-1-イル)アニリン(28.5 mg、0.149 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (14 mg、0.084 mmol)の混合物を、終夜還流し、次いで室温へ冷却した。得られる混合物に、1.0M 炭酸ナトリウム水溶液(0.8 mL)、その後メタンスルホニルクロライド(0.015 mL、0.20 mmol)を添加した。該反応を、室温にて30分間攪拌し、該相を分離した。該有機相は、pH10でRP-HPLCで精製した所望の生成物をラセミ混合物として得た(33 mg、63%)。LCMS (M+H) 521.1.

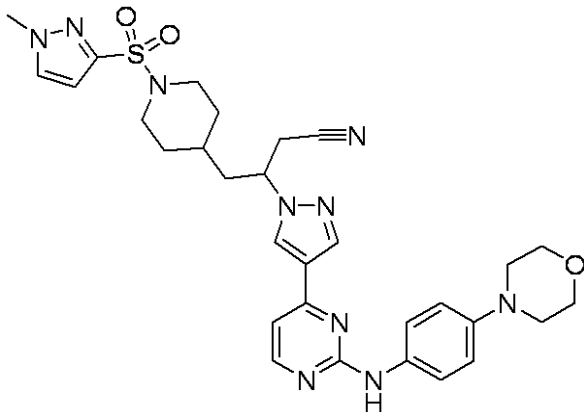
30

【 0 2 3 5】

実施例55：4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

40

【化59】



10

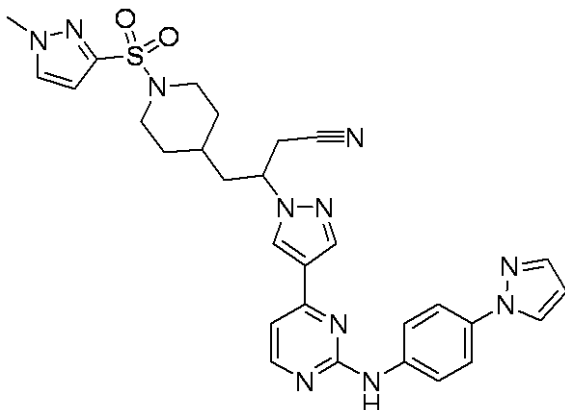
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 617.2.

【0236】

実施例56：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

20

【化60】



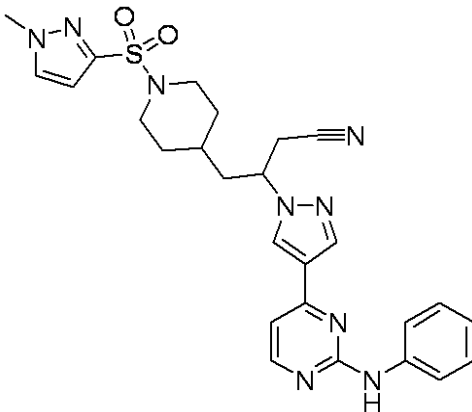
30

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 598.1.

【0237】

実施例57：4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 6 1】



10

【 0 2 3 8】

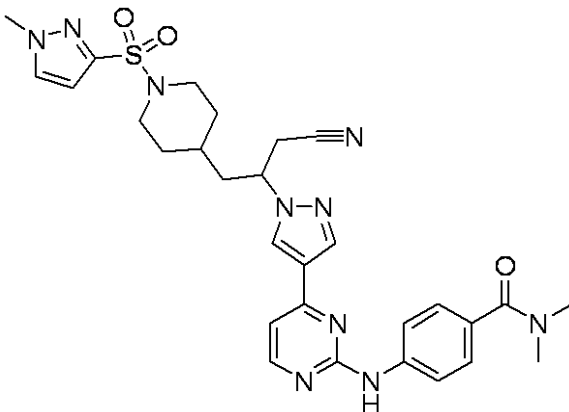
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりにアニリンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 532.1.

【 0 2 3 9】

実施例58：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

20

【化 6 2】



30

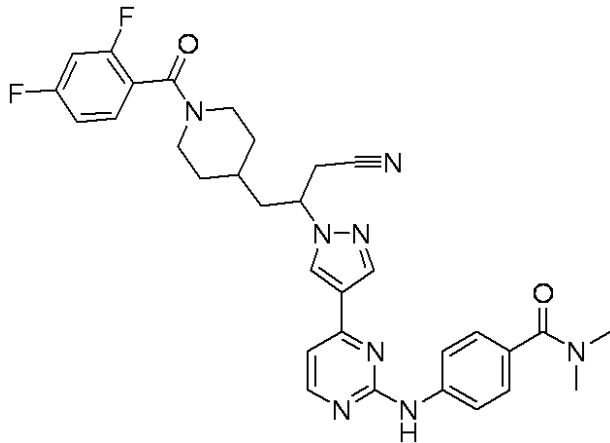
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 603.1.

【 0 2 4 0】

実施例59：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

40

【化 6 3】



10

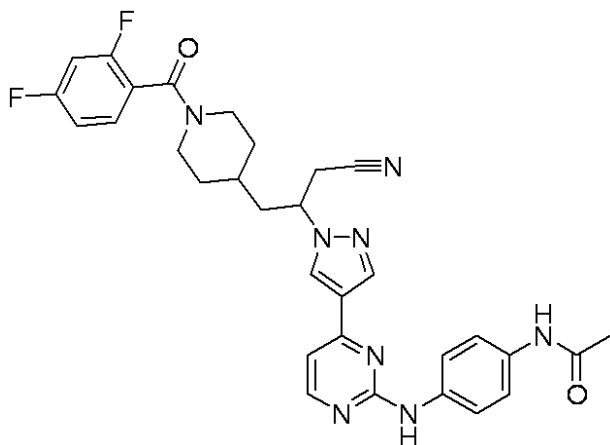
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりに、4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 599.1.

【 0 2 4 1】

実施例60：N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

20

【化 6 4】



30

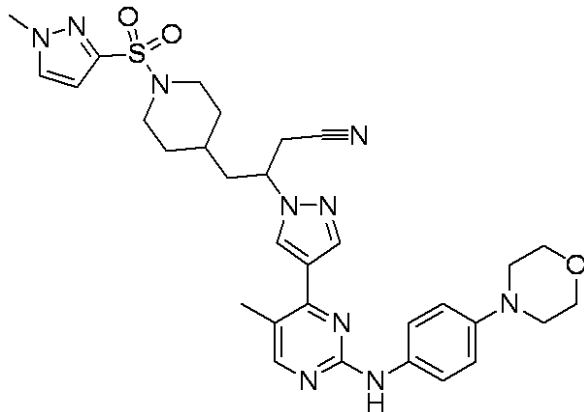
この化合物を、ステップ6において4-(1H-イミダゾイル-1-イル)アニリンの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いて実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 585.1.

【 0 2 4 2】

実施例61：4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-ホルホルノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

40

【化 6 5】



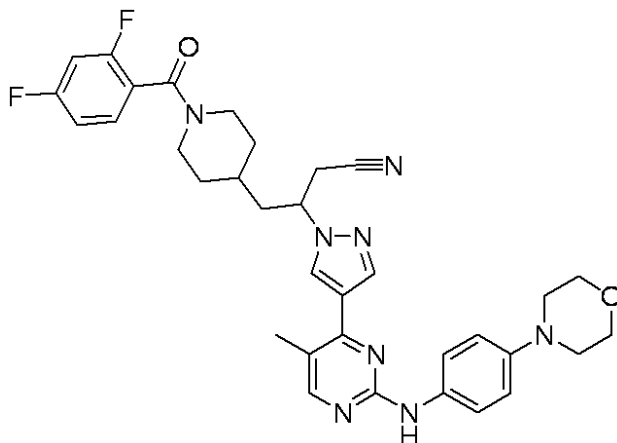
10

この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 631.1.

【 0 2 4 3】

実施例62：4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 6 6】



20

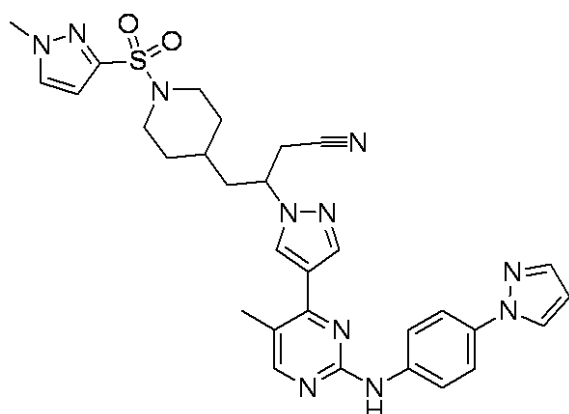
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 627.1.

【 0 2 4 4】

実施例63：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

30

【化 6 7】



10

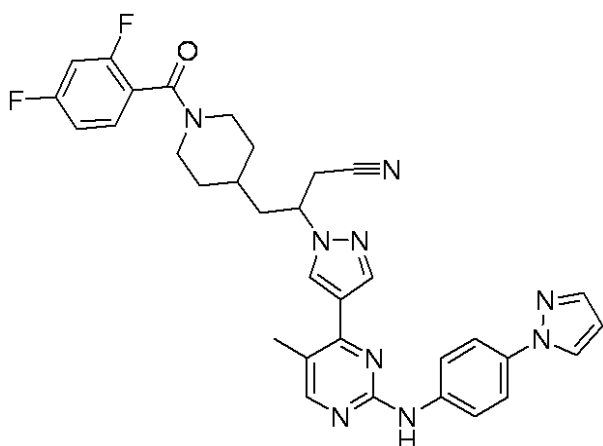
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 612.1.

【 0 2 4 5】

実施例64：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

20

【化 6 8】



30

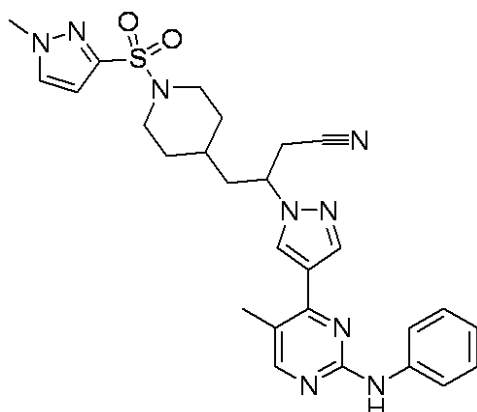
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いて実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 608.1.

【 0 2 4 6】

実施例65：4-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

40

【化 6 9】



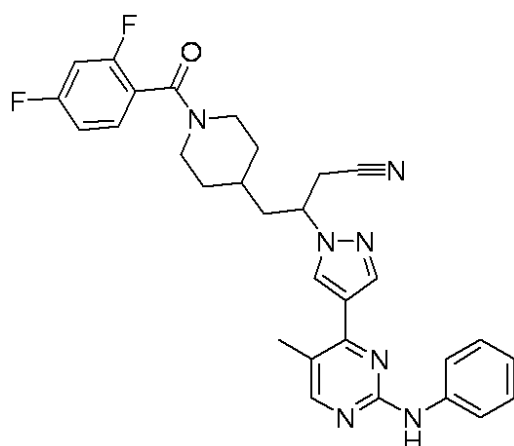
10

この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりにアニリンを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 546.1.

【 0 2 4 7】

実施例66：4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 7 0】



20

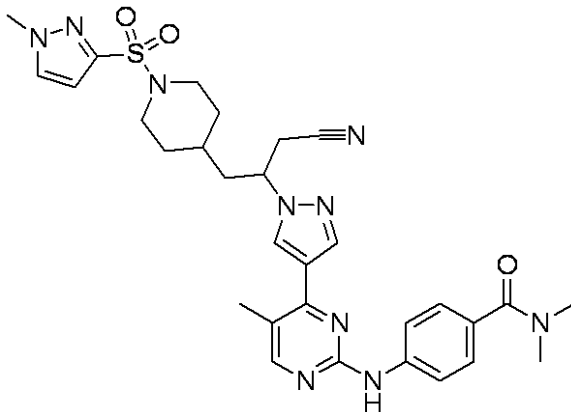
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりにアニリンを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 542.1.

【 0 2 4 8】

実施例67：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

40

【化 7 1】



10

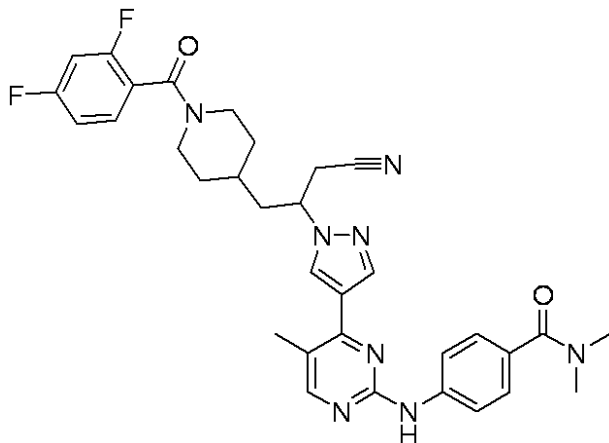
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 617.2.

【 0 2 4 9】

実施例68：4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

20

【化 7 2】



30

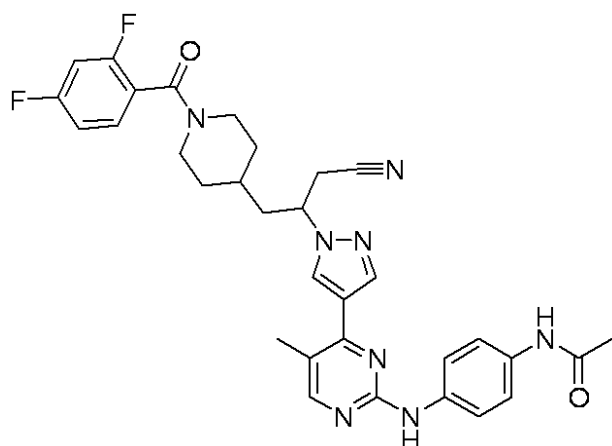
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いて実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 613.1.

【 0 2 5 0】

実施例69：N-(4-(4-(1-(1-シアノ-3-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

40

【化 7 3】



10

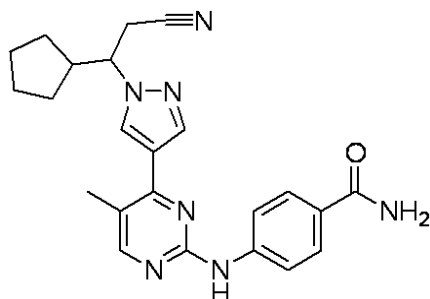
この化合物を、ステップ1においてエタンスルホニルクロライドの代わりに2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドおよびステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例48に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 599.1.

【 0 2 5 1】

実施例70：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

20

【化 7 4】



【 0 2 5 2】

ステップ1：3-(4-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

30

1,4-ジオキササン(9 mL)および水(0.9 mL)中に2,4-ジクロロ-5-メチルピリミジン(0.62 g、3.8 mmol)、3-シクロペンチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(1.0 g、3.17 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(200 mg、0.2 mmol)、およびリン酸カリウム(2.0 g、9.6 mmol)の混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。残留物を、0-80%EtOAc-ヘキサンにて溶出するシリカゲルで精製して、所望の生成物を得た(780 mg、78%)。LCMS (M+H) 316.0.

40

【 0 2 5 3】

ステップ2：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

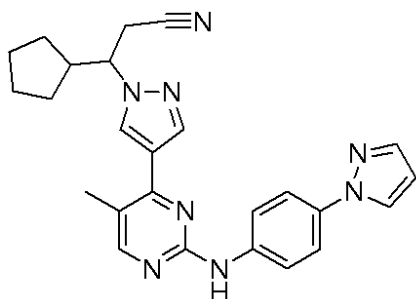
乾燥1,4-ジオキササン(0.8 mL)中、3-(4-(2-クロロ-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(30 mg、0.1 mmol)、4-アミノベンズアミド(20.3 mg、0.149 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸(14 mg、0.084 mmol)混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、RP-HPLCでpH1にて精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、32 mg、60%)。LCMS (M+H) 416.0.

【 0 2 5 4】

50

実施例71：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化75】



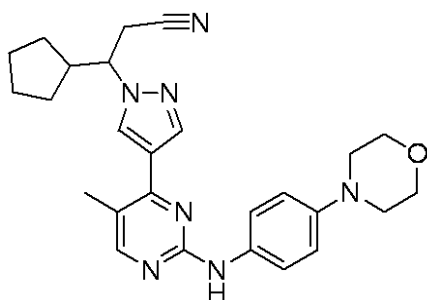
10

この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 439.1.

【0255】

実施例72：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化76】



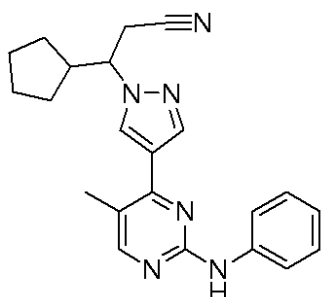
20

この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-モルホリン-4-イルアニリンを用いて実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 458.1.

【0256】

実施例73：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化77】



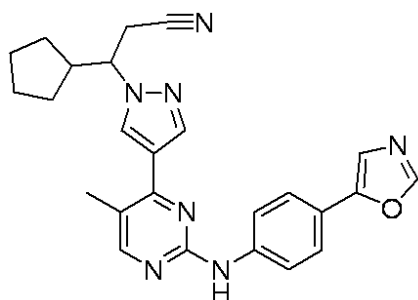
40

この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにアニリンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 373.0.

【0257】

実施例74：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 7 8】



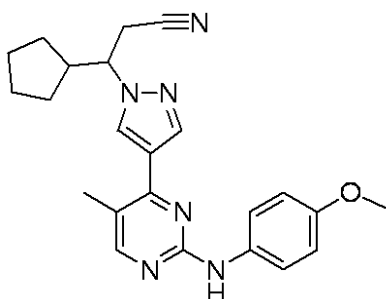
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 440.0.

10

【 0 2 5 8】

実施例75：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-メトキシフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 7 9】



20

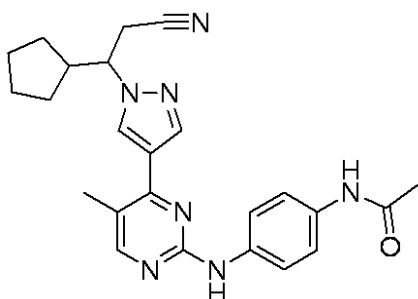
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-メトキシアニリンを用いて実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 403.1.

【 0 2 5 9】

実施例76：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

30

【化 8 0】



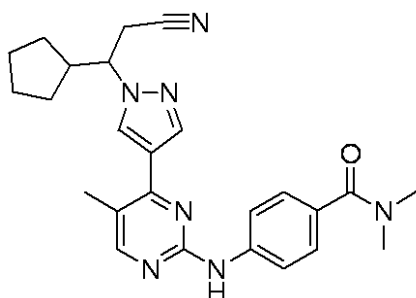
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 430.1.

40

【 0 2 6 0】

実施例77：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 8 1】



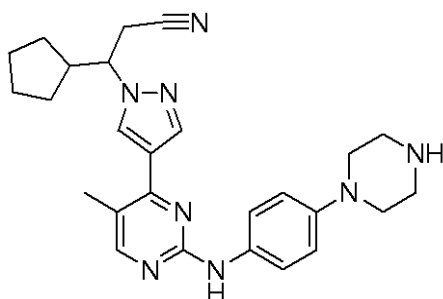
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドを用いて実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.1.

10

【 0 2 6 1】

実施例78：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 8 2】



20

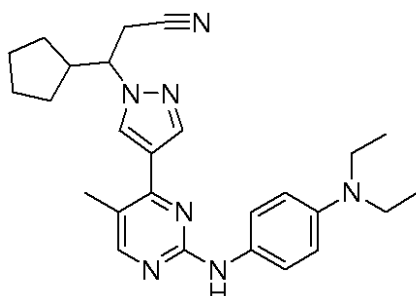
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに1-(4-アミノ-フェニル)-ピペラジン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 457.1.

【 0 2 6 2】

実施例79：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ジエチルアミノ)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 8 3】



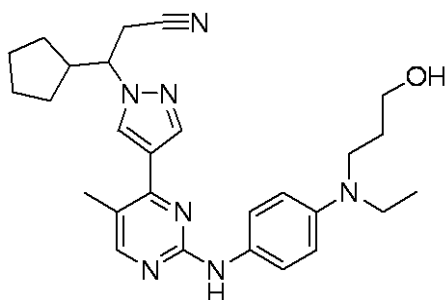
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりにN¹,N¹-ジエチル-1,4-ベンゼンジアミンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.1.

40

【 0 2 6 3】

実施例80：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(エチル(3-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 8 4】



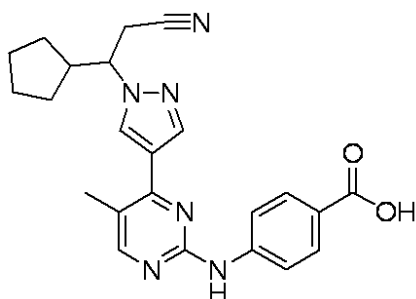
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに2-[(4-アミノフェニル)エチルアミノ]-エタノールを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 460.1.

10

【 0 2 6 4】

実施例81：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

【化 8 5】



20

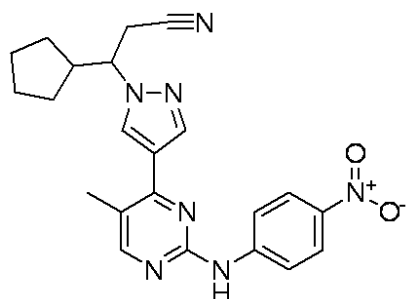
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに、4-アミノ安息香酸を用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 417.2.

【 0 2 6 5】

実施例82：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(4-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 8 6】



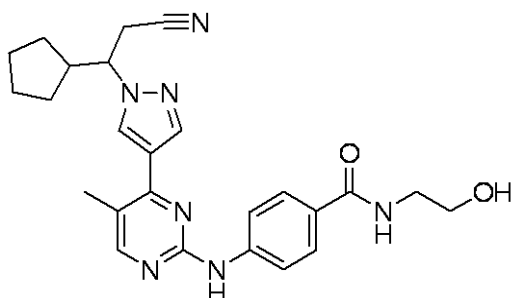
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-ニトロベンゼンアミンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 418.1.

40

【 0 2 6 6】

実施例83：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

【化 8 7】



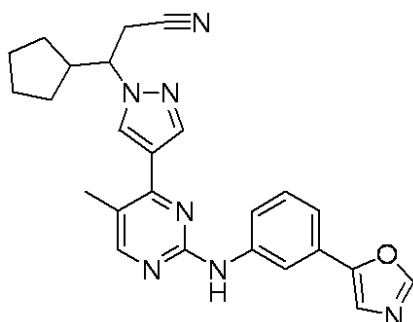
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-アミノ-N-(2-ヒドロキシエチル)-ベンズアミドを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 460.2.

10

【 0 2 6 7】

実施例84：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メチル-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 8 8】



20

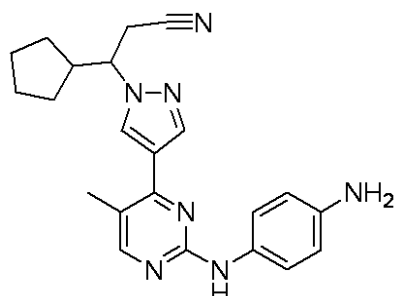
この化合物を、ステップ2において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに3-(5-オキサゾール)-ベンゼンアミンを用いる実施例70に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 440.0.

【 0 2 6 8】

実施例85：3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

30

【化 8 9】



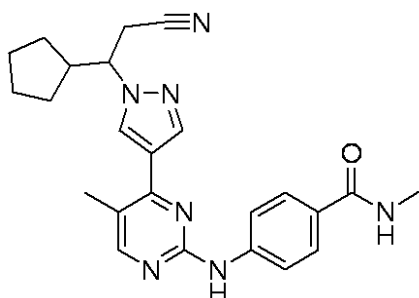
40

メタノール (10mL) 中の3-シクロペンチル-3-(4-5-メチル-2-((4-ニトロフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(0.020 g、0.048 mmol) (遊離塩)の混合物を、10%Pd/Cの存在において、水素のバルーン圧下で終夜水素化した。触媒を濾去した後、該濾液を蒸発乾固させた。所望の生成物をラセミ混合物として得た(18 mg、97%)。LCMS (M+H) 388.0.

【 0 2 6 9】

実施例86：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチルベンズアミド

【化 9 0】



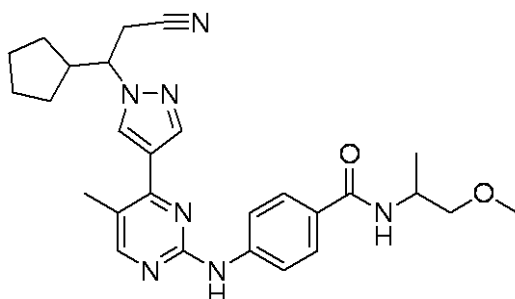
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(10 mg、0.02 mmol)、メチルアンモニウムクロライド(2.4 mg、0.036 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(16 mg、0.036 mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.019 mL、0.11 mmol)を添加した。該混合物を室温にて終夜攪拌した。1N HClを用いてクエンチして、RP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、9mg、85%)。LCMS (M+H) 430.1.

10

【 0 2 7 0】

実施例87：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ベンズアミド

【化 9 1】



この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに1-メトキシ-2-プロピルアミンを用いる実施例86に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.1.

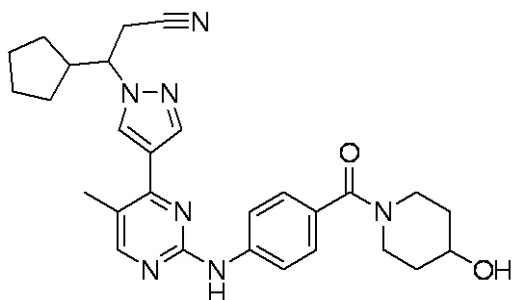
20

30

【 0 2 7 1】

実施例88：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパニトリル

【化 9 2】



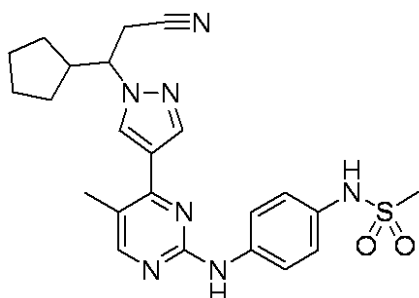
この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例86に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.1.

40

【 0 2 7 2】

実施例89：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンсульホンアミド

【化 9 3】



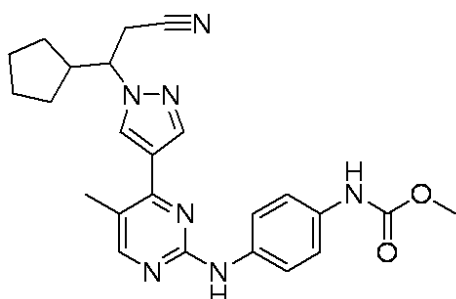
テトラヒドロフラン (0.5 mL) 中の 3-(4-2-((4-アミノフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (10 mg、0.02 mmol) の混合物に、トリエチルアミン (7.2 μ L、0.052 mmol) に続いてメタンスルホニルクロライド (3.0 μ L、0.039 mmol) を添加した。該反応を、室温にて 1 時間攪拌し、RP-HPLC で精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た (TFA、9 mg、80%)。LCMS (M+H) 466.1.

10

【 0 2 7 3】

実施例 90：メチル 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート

【化 9 4】



20

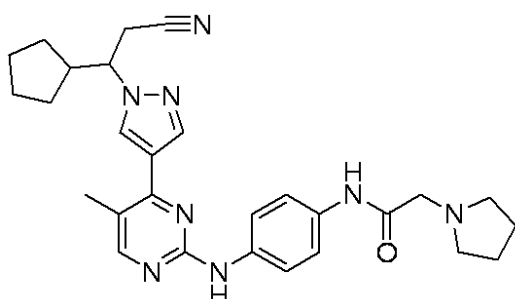
この化合物を、メタンスルホニルクロライドの代わりにメチルクロロホルメートを用いて実施例 89 に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 446.1.

【 0 2 7 4】

30

実施例 91：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化 9 5】



40

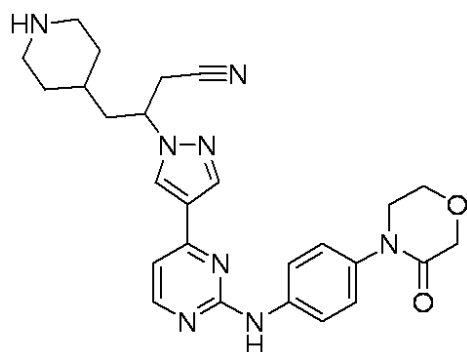
テトラヒドロフラン (0.5 mL) 中の 3-(4-2-((4-アミノフェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (10 mg、0.02 mmol) 混合物に、トリエチルアミン (7.2 μ L、0.052 mmol) に続いてクロロアセチルクロライド (3.1 μ L、0.039 mmol) を添加した。該反応を、室温にて 1 時間攪拌して、次いでピロリジンを用いて室温にてさらに 1 時間処理した (4.3 μ L、0.052 mmol)。得られる混合物を、1N HCl を用いてクエンチし、RP-HPLC で精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た (TFA 塩、6 mg、54%)。LCMS (M+H) 499.1.

【 0 2 7 5】

実施例 92：3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-

50

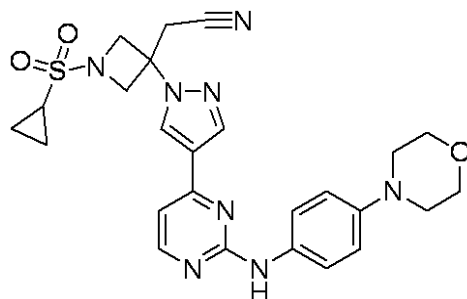
【化 9 6】



10

【 0 2 7 6 】

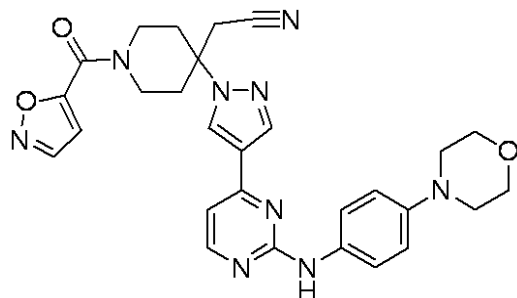
20



30

【 0 2 7 7 】

【化 9 7】

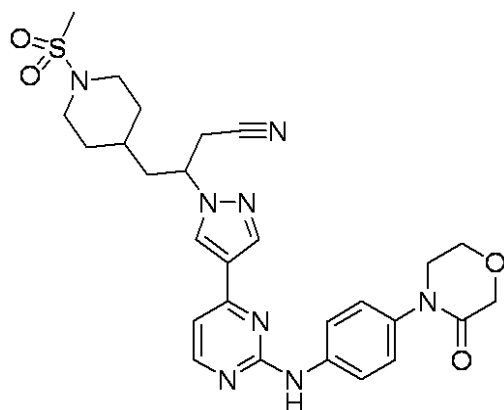


40

【 0 2 7 8 】

実施例95：4-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキシモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 9 8】



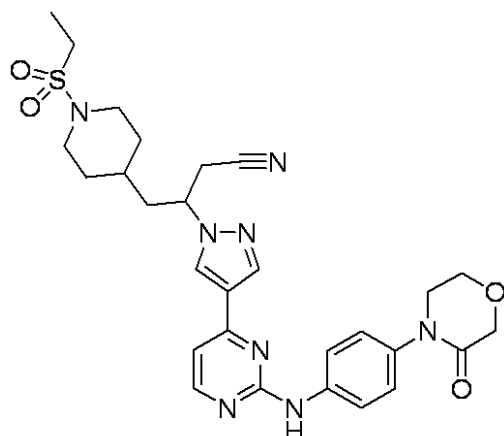
10

この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにメタンサルホニルクロライド；およびステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 565.2.

【 0 2 7 9】

実施例96：4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキシモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

【化 9 9】



20

30

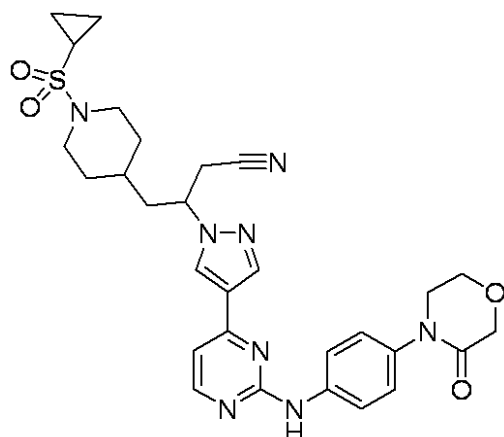
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにエタンサルホニルクロライド；およびステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 579.1.

【 0 2 8 0】

実施例97：4-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3-(4-(2-(4-(3-オキシモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタンニトリル

40

【化 1 0 0】



10

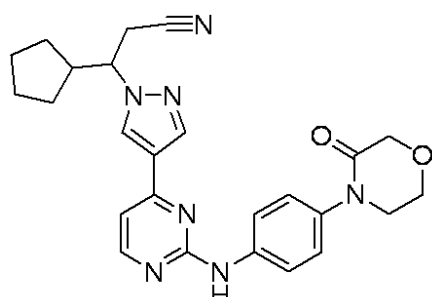
この化合物を、ステップ5において2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドの代わりにシクロプロピルスルホニルクロライド；およびステップ6において4-(1H-イミダゾール-1-イル)アニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンを用いる実施例1に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 591.1.

【 0 2 8 1】

実施例98：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

20

【化 1 0 1】



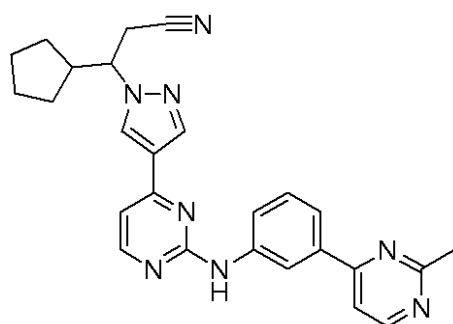
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 458.0.

30

【 0 2 8 2】

実施例99：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 0 2】



40

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに、3-(2-メチル-4-ピリミジニル)-ベンゼンアミンを用いて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 454.1.

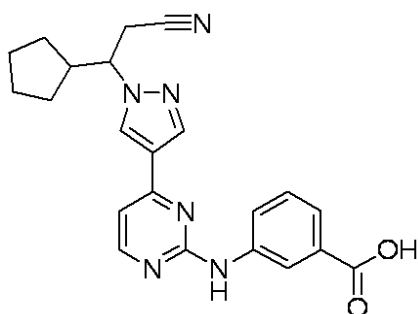
【 0 2 8 3】

実施例100：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ

50

ミジン-2-イルアミノ)安息香酸

【化103】



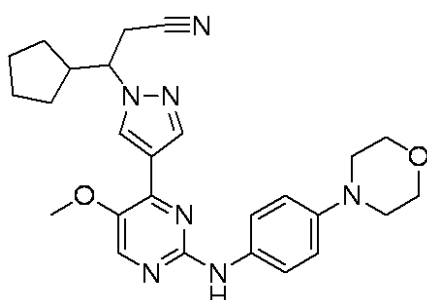
10

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに3-アミノ安息香酸を用いて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 403.1.

【0284】

実施例101: 3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化104】



20

ステップ1: 3-(4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (0.9 mL) 中、2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン (0.68 g, 3.8 mmol)、3-シクロペンチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル (1.0 g, 3.17 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (200 mg, 0.2 mmol)、およびリン酸カリウム (2.0 g, 9.6 mmol) の混合物を、100 °C で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈した、水、塩水で洗浄した、MgSO₄で乾燥させて、濃縮した。該残留物を、0-60%のEtOAc-ヘキサンにより溶出するシリカゲルで精製した。所望の生成物を得た (860 mg, 82%)。LCMS (M+H) 331.9.

30

【0285】

ステップ2: 3-シクロペンチル-3-(4-5-メトキシ-2-((4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

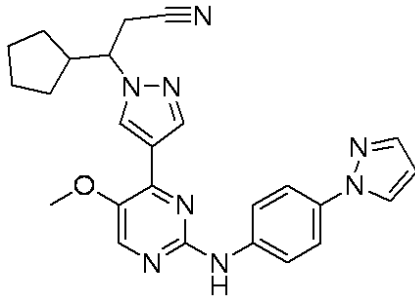
乾燥1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中の3-(4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (20 mg, 0.06 mmol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (16.1 mg, 0.0904 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (8.8 mg, 0.051 mmol) の混合物を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈して、RP-HPLCでpH1にて精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た (TFA塩、16 mg, 45%)。LCMS (M+H) 474.2.

40

【0286】

実施例102: 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化 1 0 5】

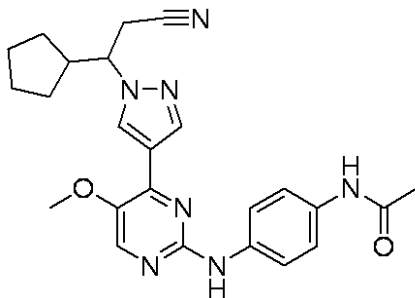


この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンに置き換えて、実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 455.0.

【 0 2 8 7】

実施例103：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化 1 0 6】

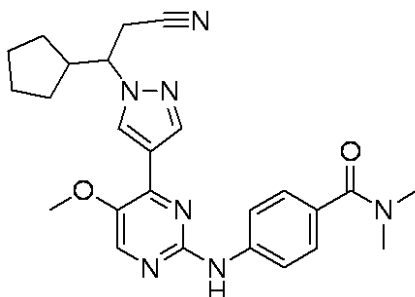


この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンをN-(4-アミノフェニル)-アセトアミドに置換えて、実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 446.0.

【 0 2 8 8】

実施例104：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

【化 1 0 7】

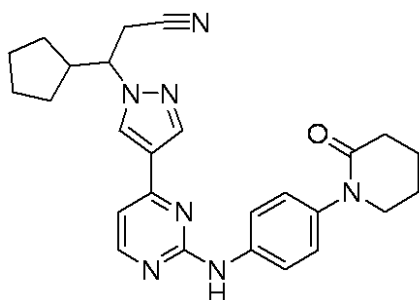


この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-アミノ-N,N-ジメチル-ベンズアミドに代えて、実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 460.0.

【 0 2 8 9】

実施例105：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキシピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 0 8】



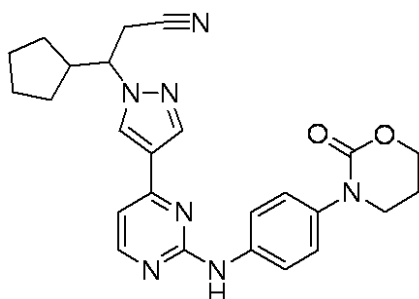
この化合物を、ステップ3において4-アミノベンズアミドを1-(4-アミノフェニル)-2-ピ
ペリジノン(Aurora Fine Chemicalsから)に置き換えて実施例33に記載した方法に従って
ラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.1.

10

【 0 2 9 0】

実施例106: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)フェ
ニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 0 9】



20

ステップ1. 3-(4-ニトロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

テトラヒドロフラン (10 mL、0.1 mol)中のp-ニトロアニリン (0.50 g、0.0036 mol)お
よび4-ジメチルアミノピリジン(DMAP、0.531 g、0.00434 mol)の混合物に、3-クロロプロ
ピルクロリドカーボネート(0.480 mL、0.00398 mol)を添加した。該混合物を、室温にて
1時間攪拌し、次いで、テトラヒドロフラン (7.96 mL、0.00796 mol)中、室温にて2時間
1.0Mのカリウム tert-ブトキシドを用いて処理し、次いで塩化アンモニウム水溶液でクエ
ンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を、水、塩水で洗浄して、乾燥させ、蒸発乾固
させた。該残留物を、ジクロロメタン中0-10% MeOHにより溶出するシリカゲルで精製し、
該生成物(260 mg、32.32%)を提供した。LCMS (M+H) 222.9.

30

【 0 2 9 1】

ステップ2. 3-(4-アミノフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

メタノール (5mL) 中の3-(4-ニトロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (0.10 g、0.0
0045 mol)の混合物を、水素バルーン圧下で終夜、10% Pd/Cの存在において水素化した。
触媒を濾去した後、該濾液を、蒸発乾固させて、直接次のステップに用いた。LCMS (M+H)
193.0.

【 0 2 9 2】

ステップ3. 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)フェ
ニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

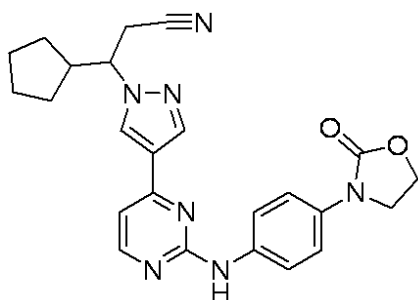
40

この化合物を、ステップ3において4-アミノベンズアミドを3-(4-アミノフェニル)-1,3-
オキサジナン-2-オンにより置き換えて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物と
して製造した。LCMS (M+H) 458.0.

【 0 2 9 3】

実施例107: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル
アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 1 0】

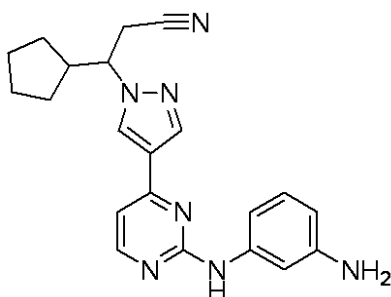


この化合物を、ステップ3において4-アミノベンズアミドを3-(4-アミノフェニル)-2-オキサゾリジノンにより置き換えて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.0.

【 0 2 9 4】

実施例108：3-(4-(2-(3-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化 1 1 1】

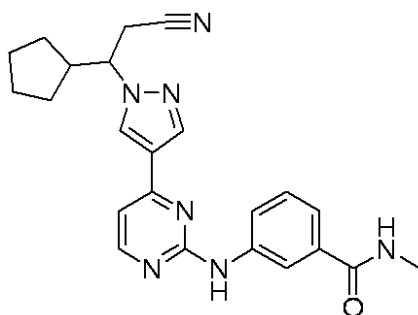


1,4-ジオキサン(4.2 mL)中の3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(228 mg、0.566 mmol)、およびジフェニルホスホン酸アジド(diphenylphosphonic azide)(0.18 mL、0.85 mmol)、トリエチルアミン(0.16 mL、1.1 mmol)混合物を、室温にて終夜攪拌した。得られる混合物に水(0.36 mL)を添加した。該反応を終夜還流した。粗ラセミ混合物を、直接次のステップに用いた。分析的に純粋な試料をRP-HPLC(pH 2)により得た。LCMS (M+H) 374.1.

【 0 2 9 5】

実施例109：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチルベンズアミド

【化 1 1 2】

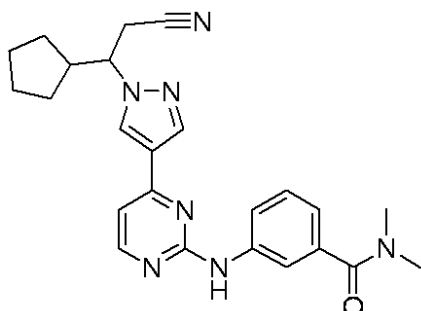


3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(20 mg、0.05 mmol)およびメチルアンモニウムクロライド(5.0 mg、0.074 mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(33 mg、0.074 mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.039 mL、0.22 mol)を添加した。該反応を、室温にて2時間攪拌し、1N HClを用いてクエンチして、RP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、22 mg、82%)。LCMS (M+H) 416.0.

【 0 2 9 6 】

実施例110：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド

【 化 1 1 3 】



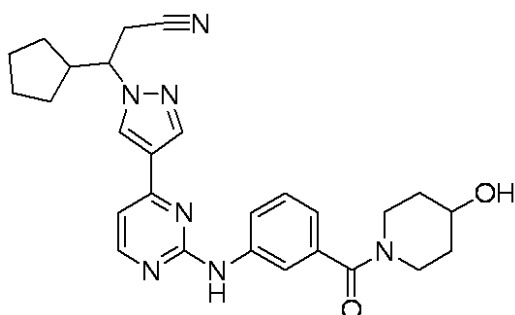
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドをジメチルアミンHCl塩に置き換えて実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 430.1.

【 0 2 9 7 】

実施例111：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【 化 1 1 4 】



20

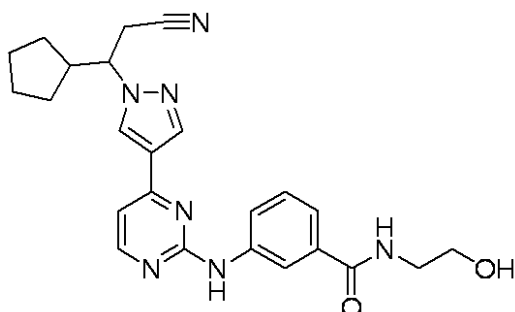
この化合物を、メチルアンモニウムクロライドを4-ヒドロキシピペリジンに置き換えて実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.1.

30

【 0 2 9 8 】

実施例112：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

【 化 1 1 5 】



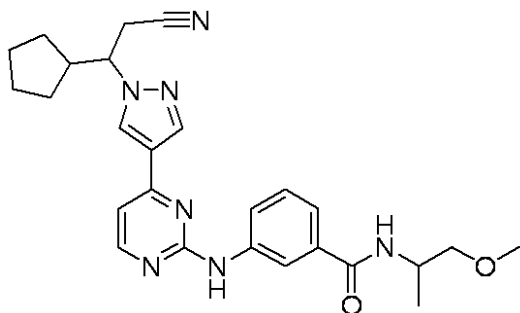
40

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドを2-アミノエタノールにより置き換えて実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 446.1.

【 0 2 9 9 】

実施例113：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ベンズアミド

【化 1 1 6】

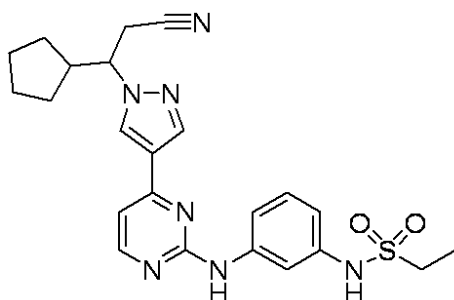


この化合物を、メチルアンモニウムクロライドを1-メトキシ-2-プロピルアミンに置き換えて、実施例109に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 474.1.

【 0 3 0 0】

実施例114：N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)エタンスルホンアミド

【化 1 1 7】



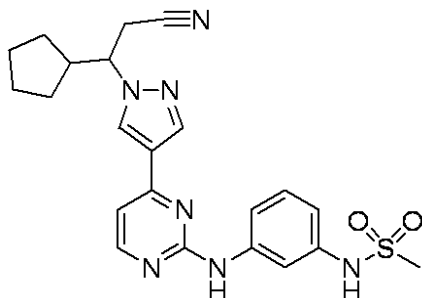
【 0 3 0 1】

1,4-ジオキササン(0.5 mL)中の3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(30 mg、0.08 mmol)の混合物に、1.0M 炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)に続いてエタンスルホニルクロライド(20 μ L、0.2 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、次いでRP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、38 mg、84%)。LCMS (M+H) 466.0.

【 0 3 0 2】

実施例115：N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド

【化 1 1 8】



この化合物を、エタンスルホニルクロライドの代わりにメタンスルホニルクロライドを用いる実施例114に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 452.1.

【 0 3 0 3】

実施例116：メチル 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート

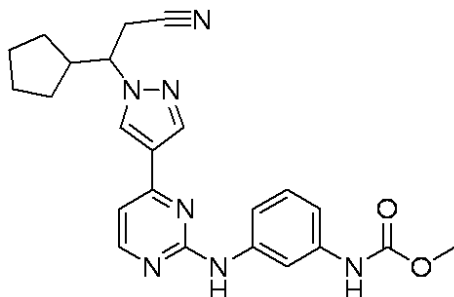
10

20

30

40

【化 1 1 9】

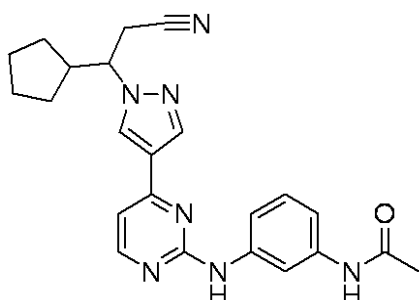


この化合物を、エタンスルホニルクロライドの代わりにメチルクロロホルメートを用いる実施例114に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 432.1.

【 0 3 0 4】

実施例117: N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド

【化 1 2 0】

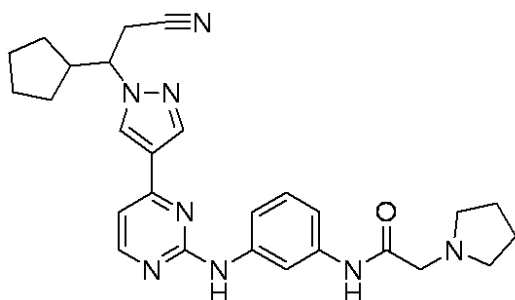


この化合物を、エタンスルホニルクロライドの代わりに塩化アセチルを用いる実施例114に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 416.1.

【 0 3 0 5】

実施例118: N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化 1 2 1】



1,4-ジオキサン(0.5 mL)中の3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(30 mg、0.08 mmol)の混合物に、1.0M 炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)に続いてクロロアセチルクロライド(9.6 μ L、0.12 mmol)を添加した。該混合物を、室温にて1時間攪拌した、次いでピロリジンにより室温にて終夜処理した(0.017 g、0.24 mmol)。得られる混合物を、pH10にてRP-HPLCで精製した。所望の生成物をラセミ混合物として得た(20 mg、52%)。LCMS (M+H) 485.2.

【 0 3 0 6】

実施例119: 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

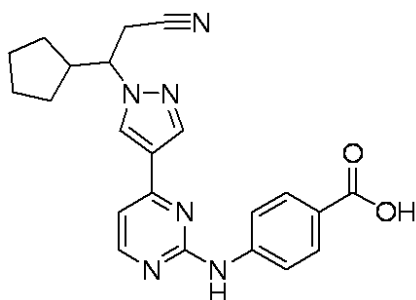
10

20

30

40

【化 1 2 2】



【 0 3 0 7】

10

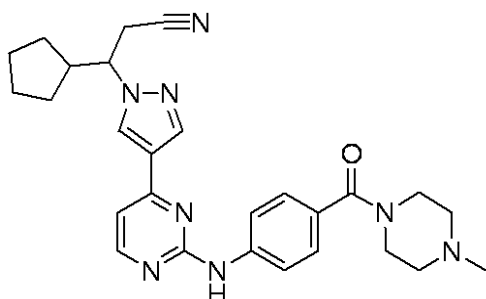
乾燥1,4-ジオキサン(10 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(500.0 mg、0.001657 mol)、p-アミノ安息香酸(341 mg、0.00248 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(240 mg、0.0014 mol)の混合物を終夜還流した。該混合物を室温まで冷却して、得られる固体を濾過し、ジオキサンで洗浄し、ラセミ混合物として所望の生成物を得るために(460 mg、69%)乾燥させた。LCMS (M+H) 403.1.

【 0 3 0 8】

実施例120: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 2 3】

20



N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL)中の4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(30 mg、0.07 mmol)、1-メチル-ピペラジン(8.3 μ L、0.074 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(0.4 mg、0.089 mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μ L、0.18 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して所望の生成物をラセミ混合物として得た(28 mg、82%)。LCMS (M+H) 485.5.

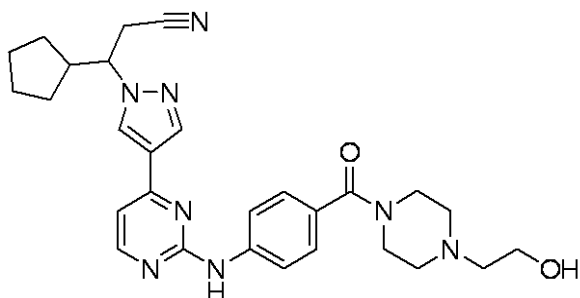
30

【 0 3 0 9】

実施例121: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 2 4】

40



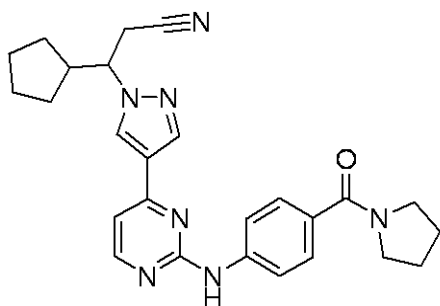
1-メチル-ピペラジンを1-ピペラジンエタノールに置き換えて実施例120に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 515.5.

【 0 3 1 0】

50

実施例122：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化125】



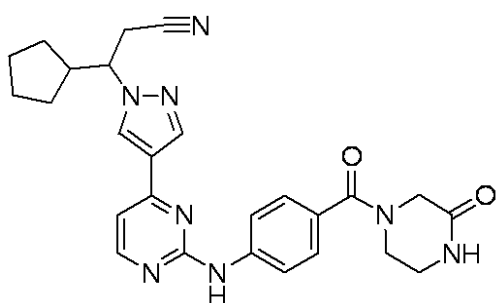
10

この化合物を、1-メチル-ピペラジンをピロリジンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.45

【0311】

実施例123：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化126】



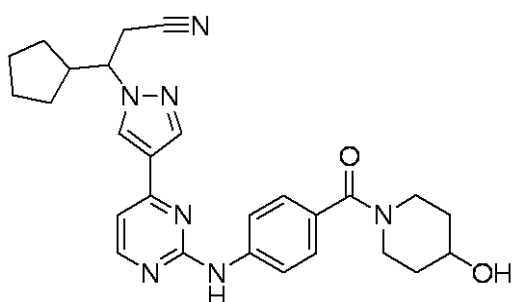
20

この化合物を、1-メチル-ピペラジンを3-オキソピペラジンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.4.

【0312】

実施例124：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化127】



30

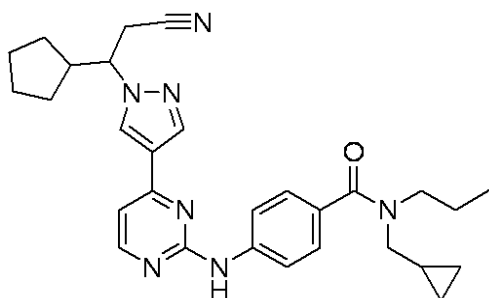
この化合物を、1-メチル-ピペラジンを4-ヒドロキシピペリジンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.5.

【0313】

実施例125：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)-N-プロピルベンズアミド

40

【化 1 2 8】



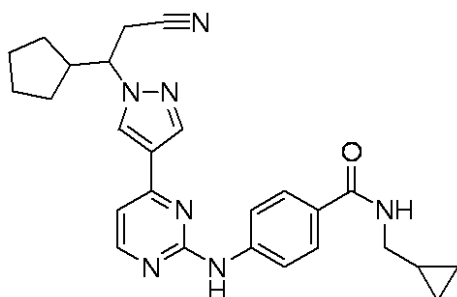
この化合物を、1-メチル-ピペラジンをN-プロピル シクロプロパンメチルアミンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 498.5.

10

【 0 3 1 4】

実施例126：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シクロプロピルメチル)ベンズアミド

【化 1 2 9】



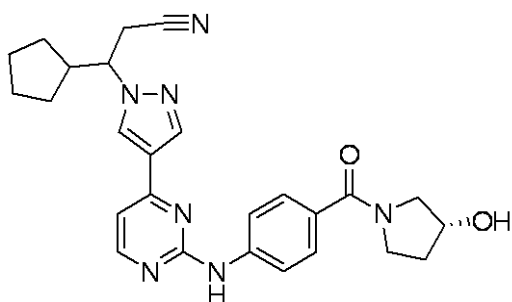
20

この化合物を、1-メチル-ピペラジンをシクロプロパンメチルアミンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.4.

【 0 3 1 5】

実施例127：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 0】



30

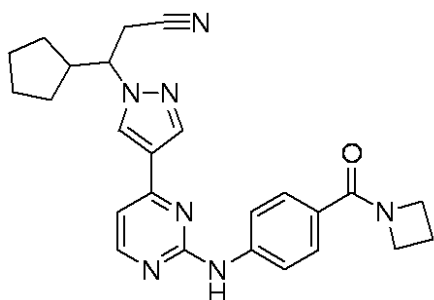
この化合物を、1-メチル-ピペラジンを(R)-3-ヒドロキシピロリジンに置き換えて実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 472.45

40

【 0 3 1 6】

実施例128：3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化 1 3 1】



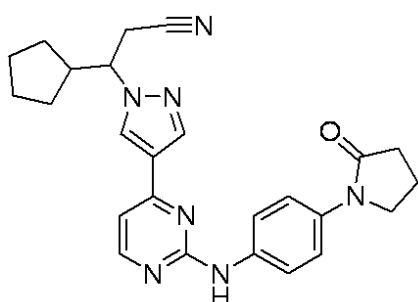
この化合物を、1-メチル-ピペラジンをアゼチジンHCl塩に置き換えて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 442.4.

10

【 0 3 1 7】

実施例129：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 2】



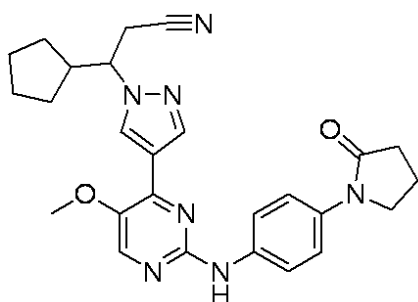
20

この化合物を、ステップ3において4-アミノベンズアミドを1-(4-アミノフェニル)-2-ピロリジノン(Ryan Scientificから)に置き換えて実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 442.4.

【 0 3 1 8】

実施例130：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 3】



30

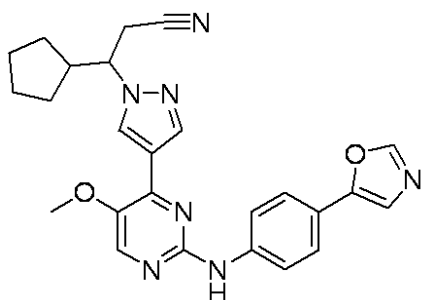
この化合物を、ステップ2において4-ホルホルン-4-イルアニリンを1-(4-アミノフェニル)-2-ピロリジノンに置き換えて実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 472.4.

40

【 0 3 1 9】

実施例131：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 4】



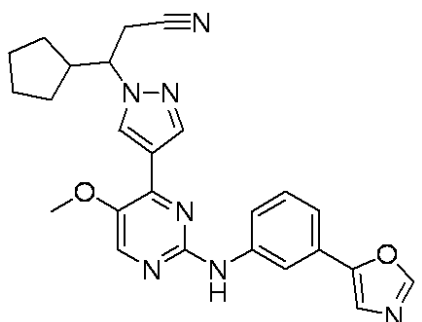
この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンに置き換えて、実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.4.

10

【 0 3 2 0】

実施例132：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 5】



20

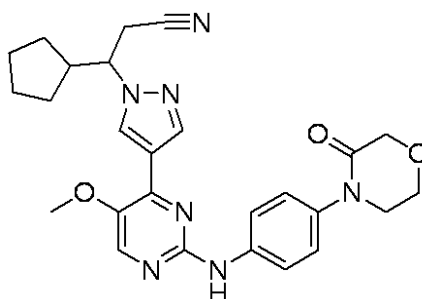
この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンに置き換えて、実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.4.

【 0 3 2 1】

実施例133：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 1 3 6】



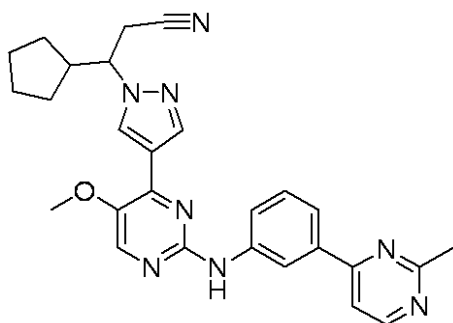
40

この化合物を、ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンに置き換えて実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.4.

【 0 3 2 2】

実施例134：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(3-(2-メチルピリミジン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 7】



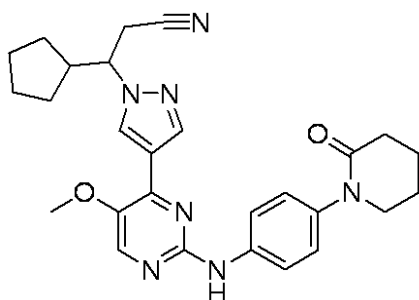
10

ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(2-メチル-4-ピリミジニル)-ベンゼンアミンに置き換えて、この化合物を実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 481.4.

【 0 3 2 3】

実施例135：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 3 8】



20

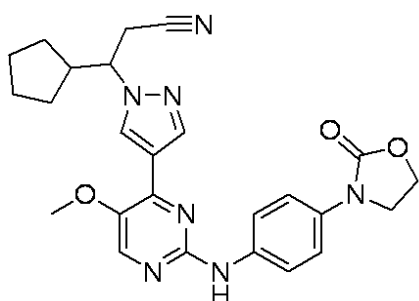
ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを1-(4-アミノフェニル)-2-ピペリジノンに置き換えて、この化合物を実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.45

【 0 3 2 4】

実施例136：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 1 3 9】



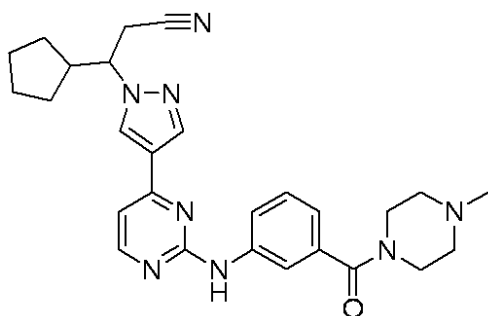
40

ステップ2において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(4-アミノフェニル)-2-オキサゾリジノンに置き換えて、この化合物を実施例101に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 474.4.

【 0 3 2 5】

実施例137：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 4 0】



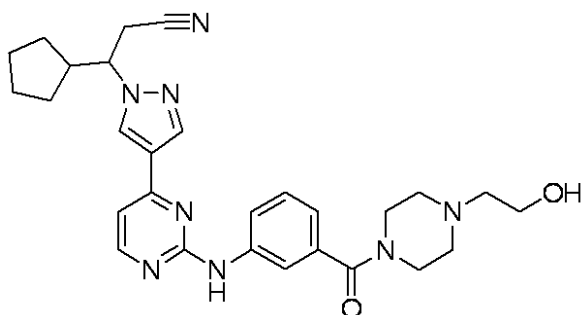
10

メチルアンモニウムクロライドを1-メチルピペラジンにより置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.2.

【 0 3 2 6】

実施例138 : 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 4 1】



20

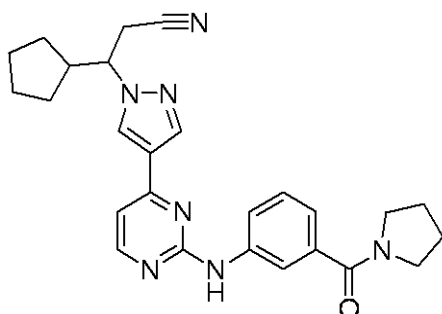
メチルアンモニウムクロライドを1-ピペラジンエタノールに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 515.5.

【 0 3 2 7】

実施例139 : 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 1 4 2】



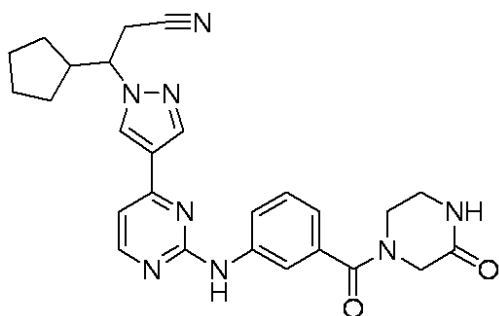
40

メチルアンモニウムクロライドをピロリジンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 456.2.

【 0 3 2 8】

実施例140 : 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-オキソピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 4 3】



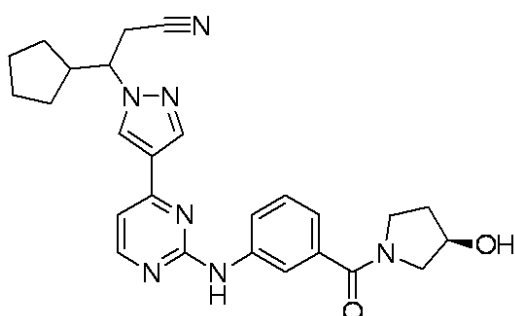
10

メチルアンモニウムクロライドを3-オキシピペラジンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.4.

【 0 3 2 9】

実施例141: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 4 4】



20

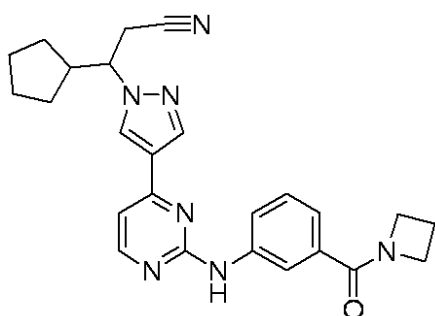
メチルアンモニウムクロライドを3-(R)-ヒドロキシピロリジンに置き換えて、この化合物をジアステレオマー混合物として実施例109に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 472.2.

【 0 3 3 0】

実施例142: 3-(4-(2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

30

【化 1 4 5】



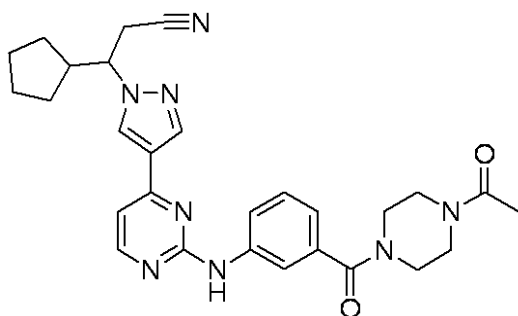
40

メチルアンモニウムクロライドをアゼチジンHCl塩に置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 442.2.

【 0 3 3 1】

実施例143: 3-(4-(2-(3-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化 1 4 6】



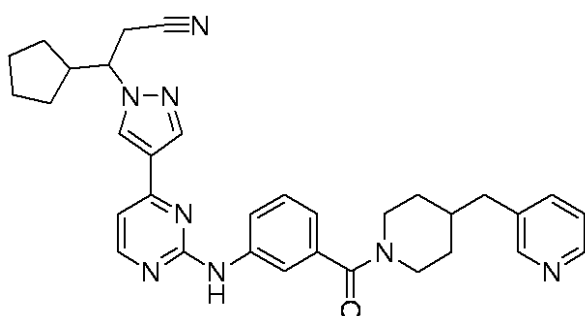
10

メチルアンモニウムクロライドを1-アセチルピペラジンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 513.2.

【 0 3 3 2】

実施例144：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 4 7】



20

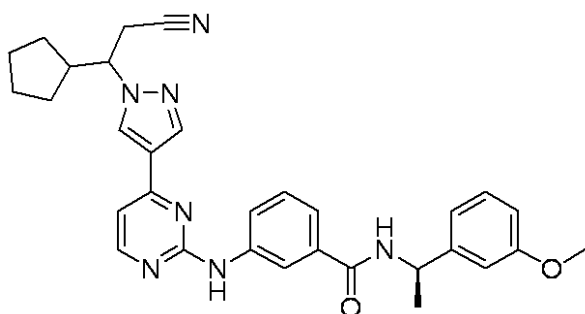
メチルアンモニウムクロライドを3-(4-ピペリジニルメチル)-ピリジンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 561.2.

【 0 3 3 3】

30

実施例145：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((R)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ベンズアミド

【化 1 4 8】



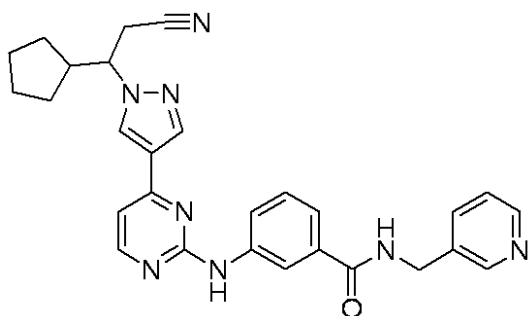
40

メチルアンモニウムクロライドを(R)-3-メトキシ-N-メチル-ベンゼンメタンアミンに置き換えて、この化合物をジアステレオマー混合物として実施例109に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 536.2.

【 0 3 3 4】

実施例146：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド

【化 1 4 9】



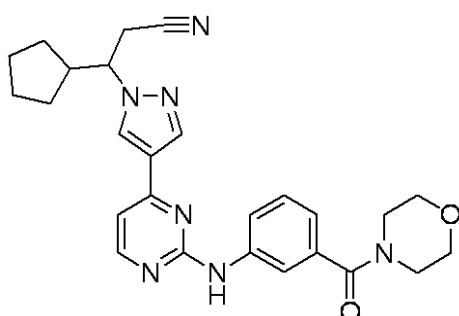
10

メチルアンモニウムクロライドを3-ピリジンメタンアミンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 493.2.

【 0 3 3 5】

実施例147: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 5 0】



20

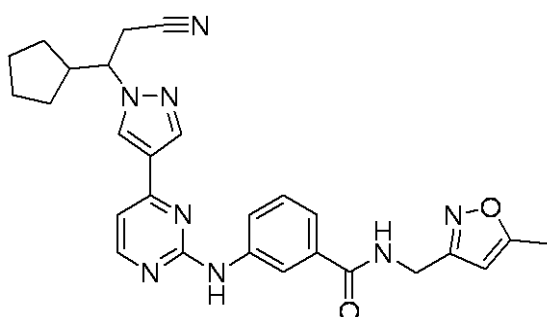
メチルアンモニウムクロライドをモルホリンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 472.5.

【 0 3 3 6】

実施例148: 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)ベンズアミド

30

【化 1 5 1】



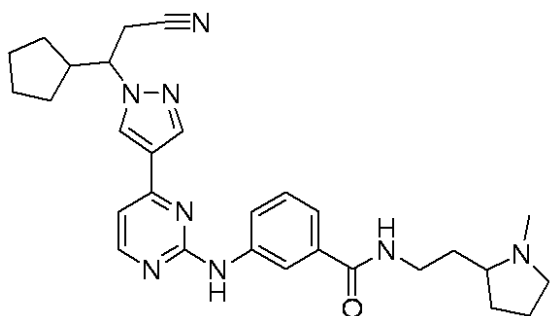
40

メチルアンモニウムクロライドを5-メチル-3-イソオキサゾールメタンアミンに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 497.4.

【 0 3 3 7】

実施例149: 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド

【化 1 5 2】

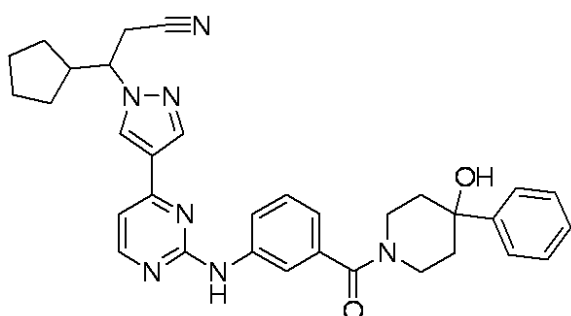


メチルアンモニウムクロライドを1-メチル-2-ピリジンエタンアミンに置き換えて、この化合物をジアステレオマー混合物として、実施例109に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 513.2.

【 0 3 3 8 】

実施例150：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 5 3】

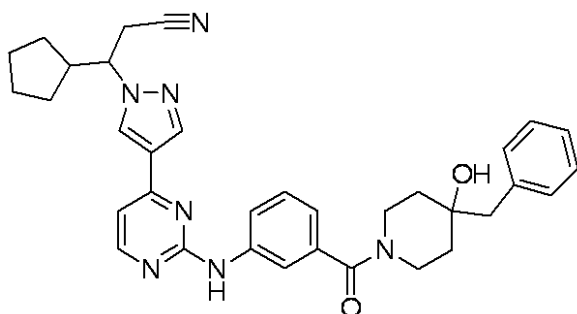


4-フェニル-4-ピペリジノールをメチルアンモニウムクロライドに置き換えて、この化合物を実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 562.2.

【 0 3 3 9 】

実施例151：3-(4-(2-(3-(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル
アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパニトリル

【化 1 5 4】

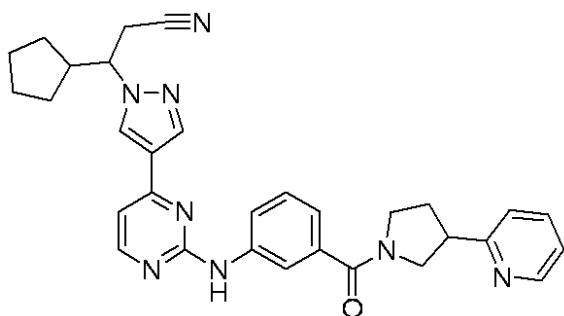


この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに、4-ベンジル-4-ピペリジノールを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H)⁺ 576.2.

【 0 3 4 0 】

実施例152：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 5 5】



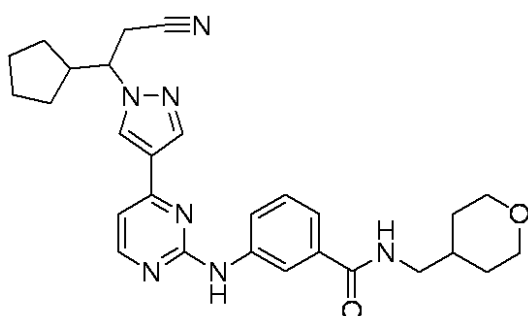
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに、2-(3-ピロリジニル)-ピリジンをを用いる実施例109に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 533.5.

【 0 3 4 1】

実施例153：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ベンズアミド

【化 1 5 6】



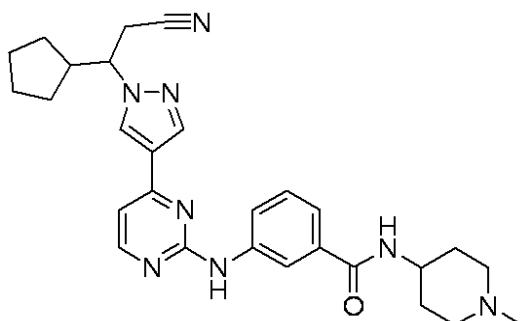
20

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに4-アミノメチルテトラヒドロピランを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.5.

【 0 3 4 2】

実施例154：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

【化 1 5 7】



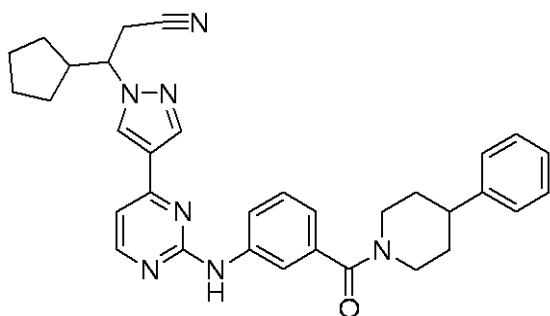
40

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに1-メチル-4-ピペリジンアミンを用いて実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 499.5.

【 0 3 4 3】

実施例155：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 5 8】



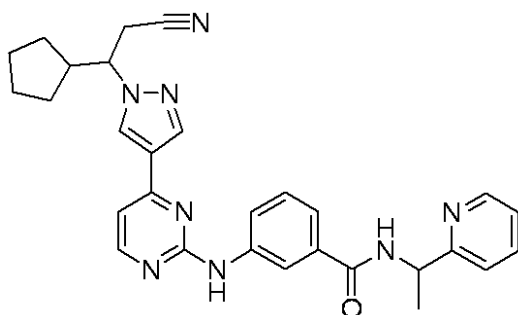
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに4-フェニルピペリジンを用いて実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 546.5.

【 0 3 4 4】

実施例156：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド

【化 1 5 9】



20

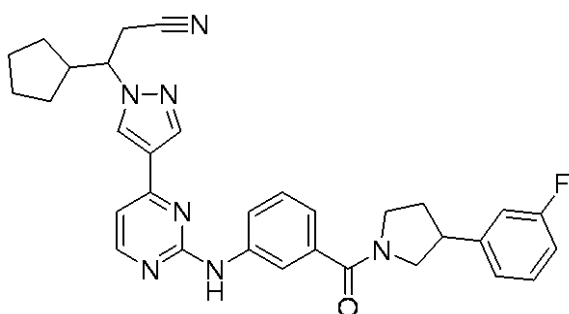
この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに N-メチル-2-ピリジンメタンアミンを用いて実施例109に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 507.5.

【 0 3 4 5】

実施例157：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 1 6 0】



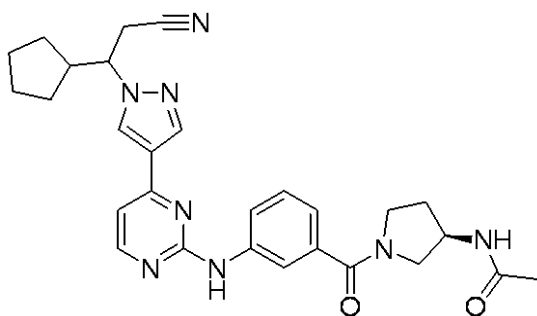
40

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに3-(3-フルオロフェニル)-ピロリジンを用いて、実施例109に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 550.5.

【 0 3 4 6】

実施例158：N-((3R)-1-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 1 6 1】

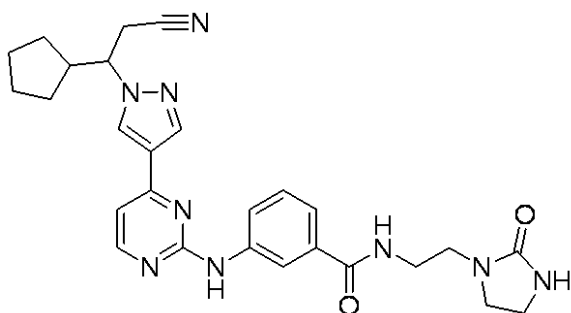


この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりにN-(3R)-3-ピロリジニル-アセトアミドを用いる実施例109に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 513.5.

【 0 3 4 7】

実施例159：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド

【化 1 6 2】

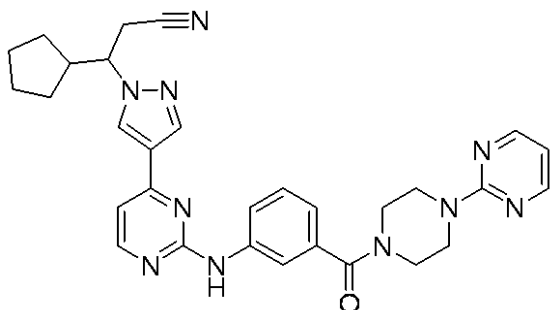


この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに1-(2-アミノエチル)-2-イミダゾリジンをを用いる実施例109に記載した方法に従って、ラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.5.

【 0 3 4 8】

実施例160：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 6 3】



この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに2-(1-ピペラジニル)-ピリミジンをを用いる実施例109に記載した方法に従って、ラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 549.2.

【 0 3 4 9】

実施例161：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)ベンズアミド

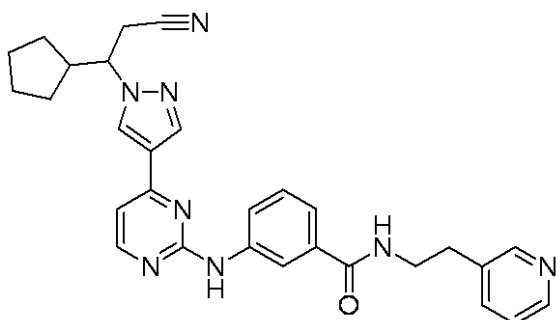
10

20

30

40

【化 1 6 4】



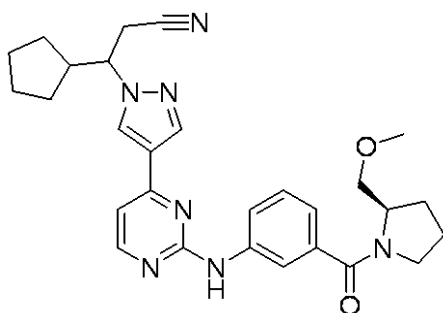
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに3-ピリジンエタンアミンを用いる実施例109に記載した方法に従って、ラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 507.2.

【 0 3 5 0】

実施例162：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 6 5】



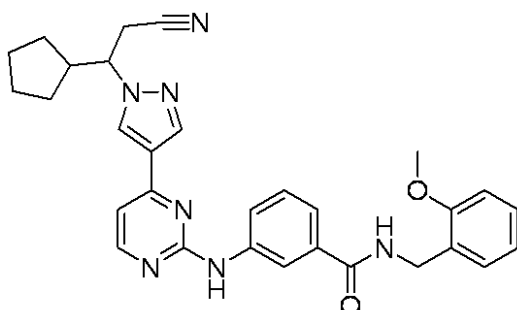
20

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに(R)-2-メトキシメチル-ピロリジンを用いる実施例109に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2.

【 0 3 5 1】

実施例163：3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド

【化 1 6 6】



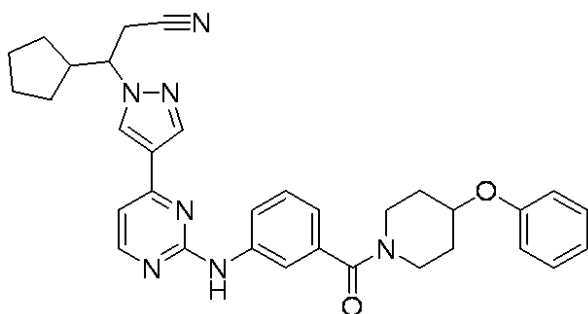
40

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに2-メトキシベンゼンメタンアミンを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 522.4.

【 0 3 5 2】

実施例164：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェノキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 6 7】



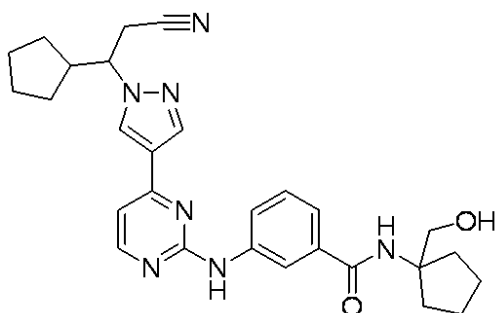
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに4-フェノキシピペリジンを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 562.5.

【 0 3 5 3】

実施例165 : 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)ベンズアミド

【化 1 6 8】



20

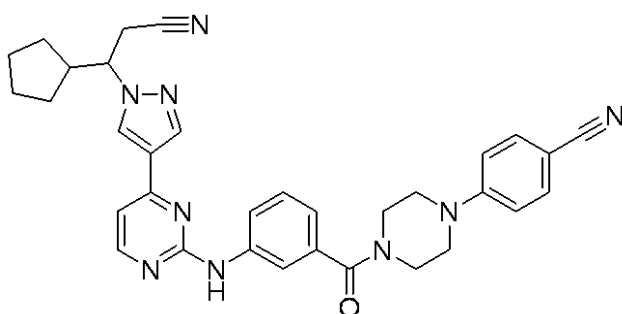
この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに1-アミノシクロペンタンメタノールを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2.

【 0 3 5 4】

実施例166 : 4-(4-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル

30

【化 1 6 9】



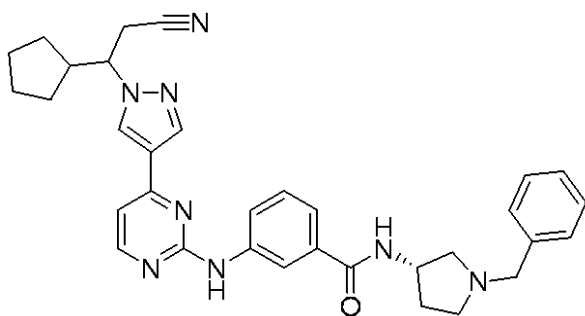
40

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに4-(1-ピペラジニル)-ベンゾニトリルを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 572.2.

【 0 3 5 5】

実施例167 : N-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド

【化 1 7 0】



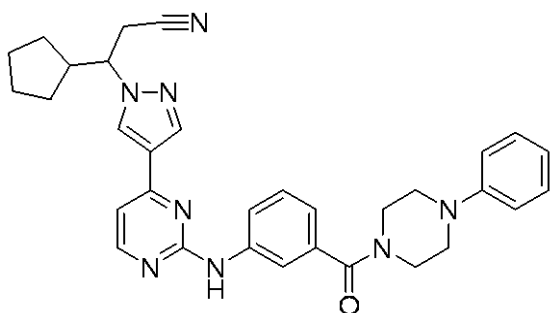
10

この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに(3S)-1-(フェニルメチル)-3-ピロリジンアミンを用いる実施例109に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 561.3.

【 0 3 5 6】

実施例168: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 7 1】



20

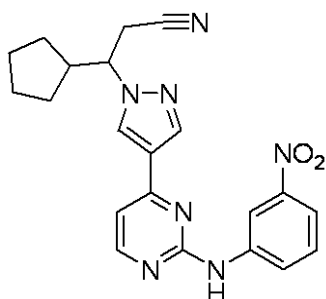
この化合物を、メチルアンモニウムクロライドの代わりに1-フェニルピペラジンを用いる実施例109に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 547.2.

【 0 3 5 7】

実施例169: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(3-(ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 1 7 2】



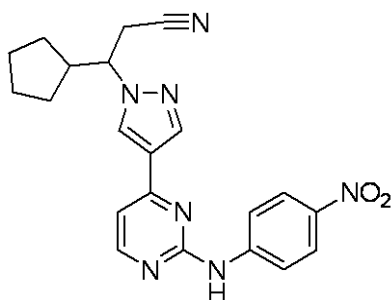
40

この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに、3-ニトロアニリンを用いる実施例33に記載した方法に従って、ラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 404.4.

【 0 3 5 8】

実施例170: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 7 3】



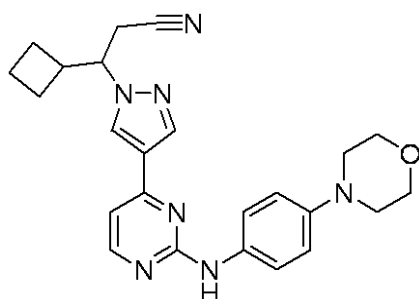
この化合物を、ステップ3において4-アミノ-ベンズアミドの代わりに4-ニトロアニリンを用いる実施例33に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 404.4.

10

【 0 3 5 9】

実施例171：3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 7 4】



20

ステップ1：3-シクロブチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

アセトニトリル (124 mL、2.37 mol)中の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)-1H-ピラゾール (9.63 g、0.0496 mol)の溶液に、(E)-3-シクロブチルアクリロニトリル(5.30 g、0.0495 mol)に続いて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.70 mL、0.0248 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌し、次いで蒸発乾固させた。該混合物を、ヘキサン中0-80%EtOAcにより溶出するシリカゲルにて精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(11.2 g、75.2%)。LCMS (M+H) 302.4.

30

【 0 3 6 0】

ステップ2：3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロブチルプロパンニトリル

1,4-ジオキサン (80 mL)および水(8 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(4.8 g、0.032 mol)、3-シクロブチル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(8.10 g、0.0269 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.0 g、0.002 mol)、およびリン酸カリウム(17 g、0.081 mol)混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。該残留物を、0-80%にて溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物を得た(5.51 g、71.2%)。LCMS (M+H) 288.3.

40

【 0 3 6 1】

ステップ3：3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

乾燥1,4-ジオキサン(0.8 mL)中、3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロブチルプロパンニトリル(30 mg、0.1 mmol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (26.6 mg、0.149 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (14 mg、0.084 mmol)の混合物を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH1でRP-HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩) (33 mg、61%)。LCMS (M+H) 430.

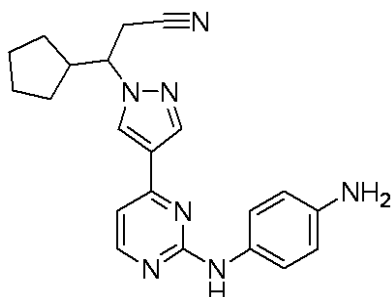
50

4.

【 0 3 6 2 】

実施例172：3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【 化 1 7 5 】



10

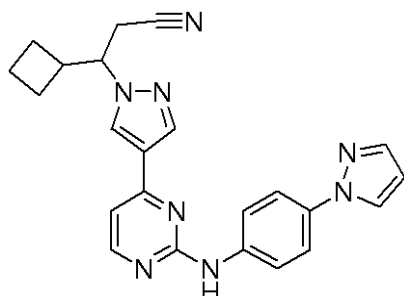
メタノール(20mL)中の3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-ニトロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(1.00 g、0.00248 mol)混合物を、バルーン圧下で終夜10%Pd/Cの触媒量の存在下で水素化した。該触媒を濾去して、該濾液を蒸発乾固させた。該粗生成物を、直接次のステップに用いた(900 mg、97.2%)。分析的純粋な試料を、ラセミ混合物としてRP-HPLCにより得た。LCMS (M+H) 374.4.

【 0 3 6 3 】

実施例173：3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロブチルプロパンニトリル

20

【 化 1 7 6 】



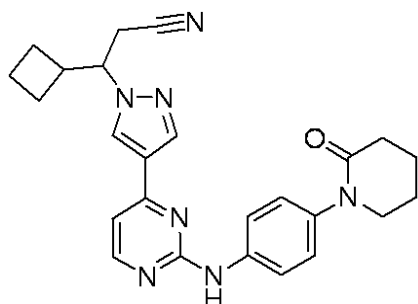
30

この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンに置き換えて、実施例171に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 411.1.

【 0 3 6 4 】

実施例174：3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【 化 1 7 7 】



40

この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを1-(4-アミノフェニル)-2-ピペリジノンに代えて、実施例171に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 442.4.

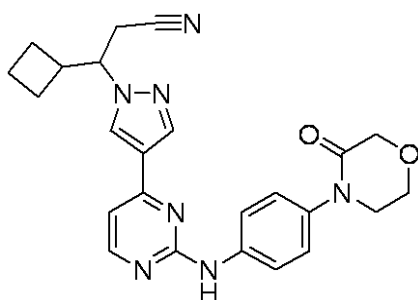
【 0 3 6 5 】

実施例175：3-シクロブチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミ

50

ジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 7 8】



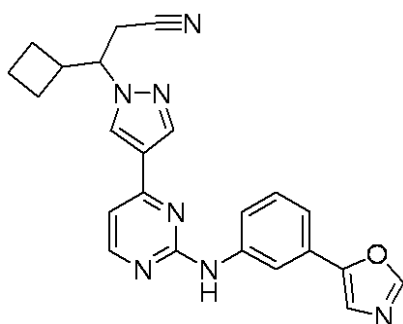
10

この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンに置き換えて、実施例171に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.4.

【 0 3 6 6】

実施例176：3-シクロブチル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 7 9】



20

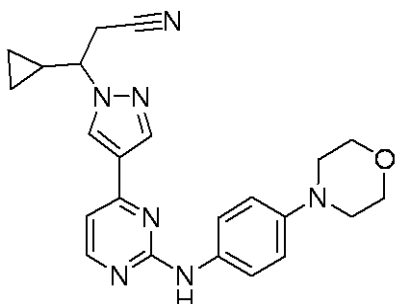
この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンに置き換えて、実施例171に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 412.4.

【 0 3 6 7】

30

実施例177：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 8 0】



40

ステップ1：3-シクロプロピル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

アセトニトリル (129 mL、2.46 mol) 中に、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)-1H-ピラゾール(10.0 g、0.0515 mol)の溶液に、(E)-3-シクロプロピルアクリロニトリル(5.75 g、0.0617 mol)の後に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(3.85 mL、0.0258 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌し、蒸発乾固させた。該混合物を、ヘキサン中0-80%EtOAcにて溶出するシリカゲルで精製し、ラセミ混合物として所望の生成物(10.8 g、73.0%)を得た。LCMS (M+H) 288.4.

【 0 3 6 8】

50

ステップ2. 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル

1,4-ジオキサン (50 mL) および水 (5 mL) 中の2,4-ジクロロピリミジン (2.8 g、0.019 mol)、3-シクロプロピル-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル (4.50 g、0.0157 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.0 g、0.9 mmol)、およびリン酸カリウム (0.1 g、0.047 mol) の混合物を、100 で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をヘキサン中0 - 100%のEtOAcにて溶出するシリカゲルで精製して、ラセミ混合物として所望の生成物 (3.08 g、71.81%) を得た。LCMS (M+H) 274.3.

10

【0369】

ステップ3. 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

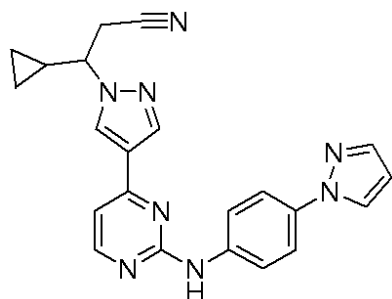
乾燥1,4-ジオキサン (0.8 mL) 中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル (30 mg、0.1 mmol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (26.6 mg、0.149 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (14 mg、0.084 mmol) の混合物を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH10にてRP-HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た (TFA塩)。LCMS (M+H) 416.2.

【0370】

実施例178: 3-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル

20

【化181】



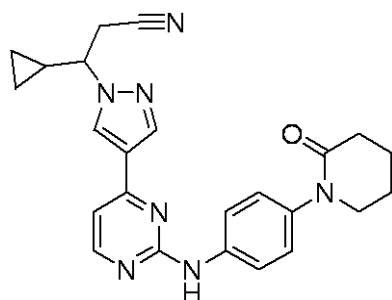
30

この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを、4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンに置き換えて、実施例177に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 397.1.

【0371】

実施例179: 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化182】



40

この化合物を、ステップ3における4-モルホリン-4-イルアニリンを1-(4-アミノフェニル)-2-ピペリジノンに置き換えて、実施例177に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 428.4.

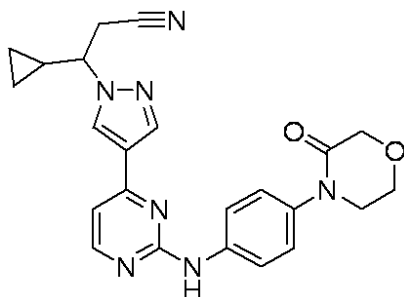
【0372】

実施例180: 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリ

50

ミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化183】

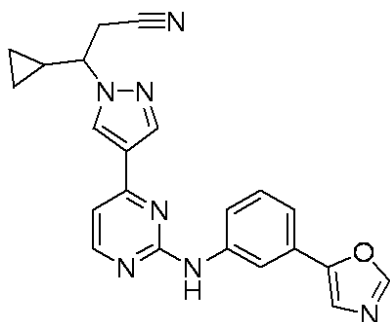


この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンに置き換えて、実施例177に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 430.1.

【0373】

実施例181: 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化184】

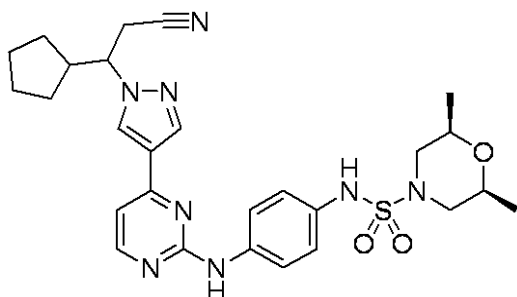


この化合物を、ステップ3において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンにより置き換えて、実施例177に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 398.4

【0374】

実施例182: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(シス)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド

【化185】



ステップ1. (シス)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンクロライド

0 で塩化メチレン(2.39 mL、0.0372 mol)中の塩化スルホリル(0.773 mL、0.00955 mol)の攪拌溶液に、20 以下の温度を保つような速度でトリエチルアミン(0.666 mL、0.00478 mol)およびシス-2,6-ジメチルモルホリン(0.55 g、0.0048 mol)の混合物を添加した。該反応混合物を、室温にて2時間攪拌し、次いで氷水(5 g、0.3 mol)に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を、10% HCl、冷水、塩水で洗浄し、塩化カルシウムで乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生塩化スルファモイルを、直接次のステップに用いた。

【0375】

10

20

30

40

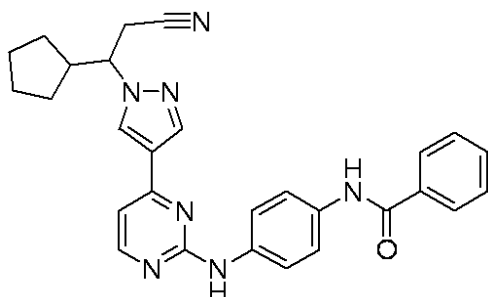
50

ステップ2. N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(シス)-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホンアミド 1,4-ジオキサン(0.5 mL)中の3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル (実施例172、30 mg、0.08 mmol)の混合物に、1.0M 炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)の後にシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライド(26 mg、0.12 mmol)を添加した。該反応混合物を、室温にて1時間攪拌し、次いでRP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩、30 mg、57%)。LCMS (M+H) 551.2.

【0376】

実施例183: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド

【化186】

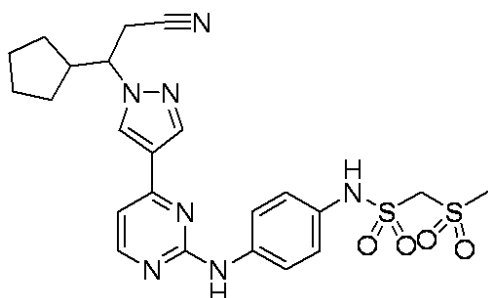


この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、塩化ベンゾイルを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 478.5.

【0377】

実施例184: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-1-(メチルスルホニル)メタンスルホンアミド

【化187】

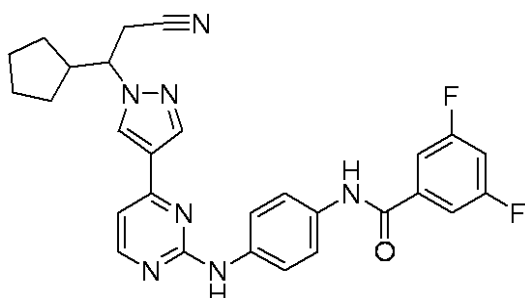


この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、1-(メチルスルホニル)-メタンスルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 530.1.

【0378】

実施例185: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3,5-ジフルオロベンズアミド

【化188】



10

20

30

40

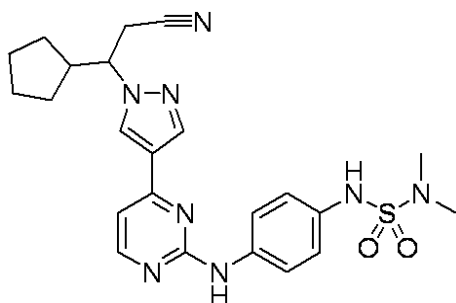
50

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、3,5-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.4.

【0379】

実施例186: N'-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N,N-ジメチルスルファミド

【化189】



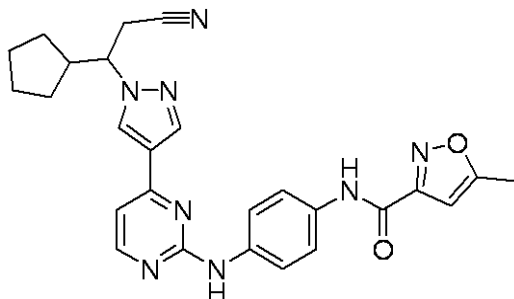
10

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、N,N-ジメチル-スルファモイルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 481.2.

【0380】

実施例187: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-5-メチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化190】



20

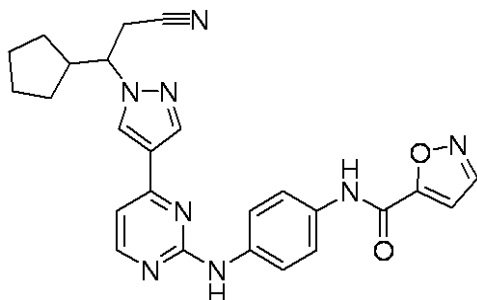
30

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに5-メチル-3-イソオキサゾールカルボニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 483.2.

【0381】

実施例188: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド

【化191】



40

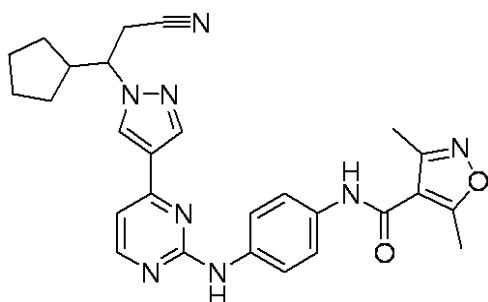
この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、5-イソオキサゾールカルボニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 469.1.

【0382】

実施例189: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)

50

ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3,5-ジメチルイソキサゾール-4-カルボキサミド
【化192】



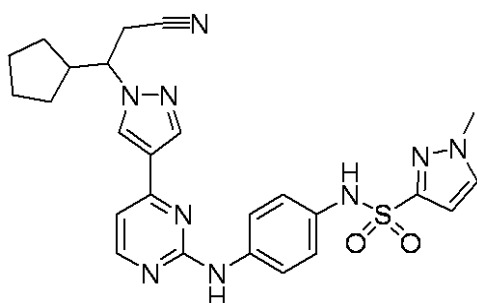
10

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに3,5-ジメチル-4-イソキサゾールカルボニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 497.2.

【0383】

実施例190: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【化193】



20

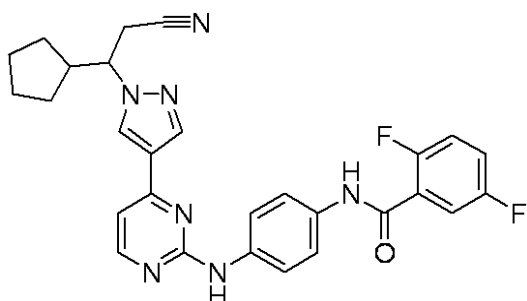
この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 518.1.

【0384】

実施例191: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2,5-ジフルオロベンズアミド

30

【化194】



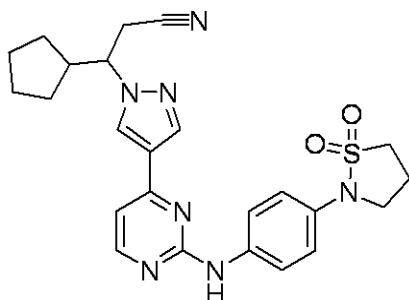
40

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、2,4-ジフルオロベンゾイルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.3.

【0385】

実施例192: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 1 9 5】



1,4-ジオキサン (2 mL) 中の 3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパニトリル (90.0 mg、0.241 mmol) 混合物に、トリエチルアミン (0.2 mL、1 mmol) の後に 3-クロロプロパン-1-スルホニルクロライド (0.044 mL、0.36 mmol) を添加した。該反応を、室温にて 1 時間攪拌し、1N HCl でクエンチした。該混合物を EtOAc で抽出した。該有機層を分配し、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて、蒸発乾固させてスルホニル化した中間体を得た。LCMS (M+H) 514.

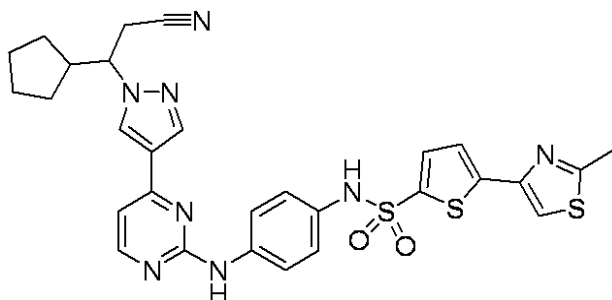
【0 3 8 6】

上記にて製造した粗生中間体を、N,N-ジメチルホルムアミド (0.75 mL) およびトリエチルアミン (0.3 mL、0.002 mol) に溶解させた。該反応混合物を 80 °C で終夜加熱した。室温まで冷却した後、該混合物をエバポレートして、乾燥させた。該残留物を RP-HPLC で精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た (TFA 塩、41 mg、35.62%)。LCMS (M+H) 478.1.

【0 3 8 7】

実施例 193 : N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化 1 9 6】

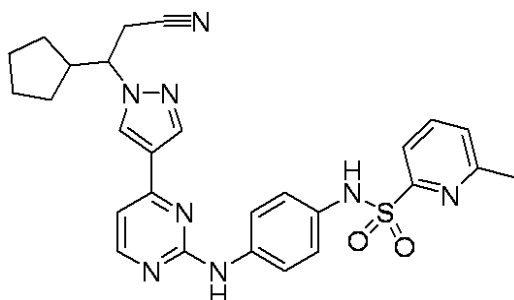


この化合物を、ステップ 2 において シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに 5-(2-メチル-4-チアゾリル)-2-チオフェンスルホニルクロライドを用いる実施例 182 に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 617.1.

【0 3 8 8】

実施例 194 : N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-6-メチルピリジン-2-スルホンアミド

【化 1 9 7】



この化合物を、ステップ 2 において シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロラ

10

20

30

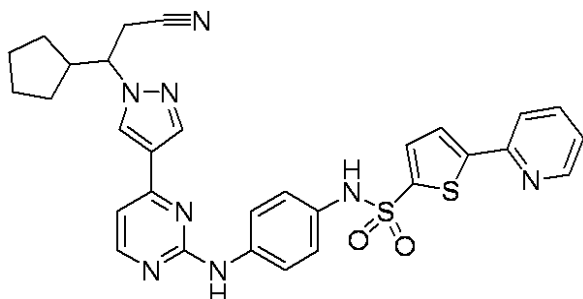
40

50

イドの代わりに、6-メチル-2-ピリジンスルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 529.1.

【0389】

実施例195: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-5-(ピリジン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド
【化198】



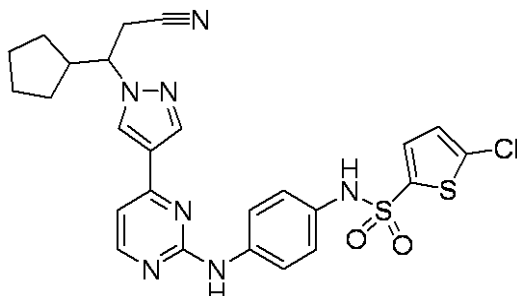
10

この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、5-(2-ピリジニル)-2-チオフェンスルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 597.1.

【0390】

実施例196: 5-クロロ-N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)チオフェン-2-スルホンアミド
【化199】

20

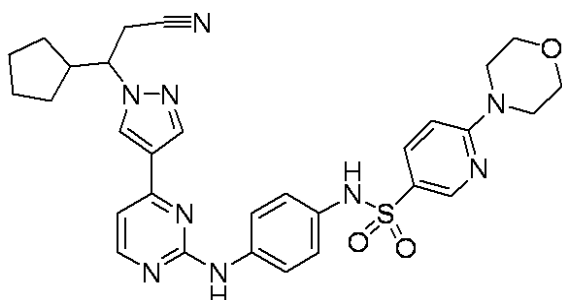


この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、5-クロロ-2-チオフェンスルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 554.1.

【0391】

実施例197: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-6-モルホリノピリジン-3-スルホンアミド
【化200】

30



40

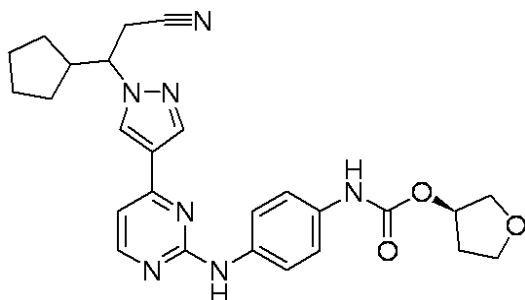
この化合物を、ステップ2においてシス-2,6-ジメチルモルホリン-4-スルホニルクロライドの代わりに、6-(4-モルホリニル)-3-ピリジンスルホニルクロライドを用いる実施例182に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 600.2.

【0392】

実施例199: (R)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート

50

【化 2 0 1】

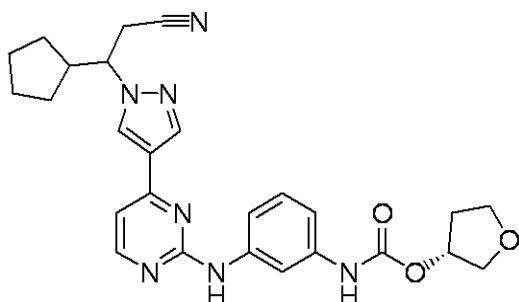


1,4-ジオキササン(0.5 mL)中の3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(30 mg、0.08 mmol)の混合物に、トリエチルアミン(0.03 mL、0.2 mmol)の後に(R)-4-ニトロフェニル テトラヒドロフラン-3-イルカーボネート(30 mg、0.12 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、次いでRP-HPLCで精製し、ジアステレオマー混合物として所望の生成物を得た(TFA塩、27 mg、56%)。LCMS (M+H) 488.2.

【 0 3 9 3】

実施例200: (R)-テトラヒドロフラン-3-イル 3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニルカルバメート

【化 2 0 2】

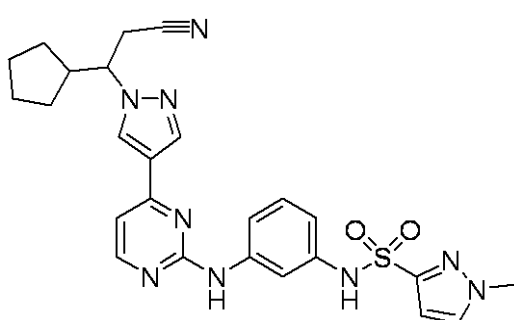


この化合物を、3-(4-(2-(4-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(3-アミノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用いる実施例199に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.2.

【 0 3 9 4】

実施例201: N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンアミド

【化 2 0 3】



この化合物を、エタンスルホンクロライドの代わりに1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホンクロライドを用いる実施例114に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 518.2.

【 0 3 9 5】

実施例202: N'-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)

10

20

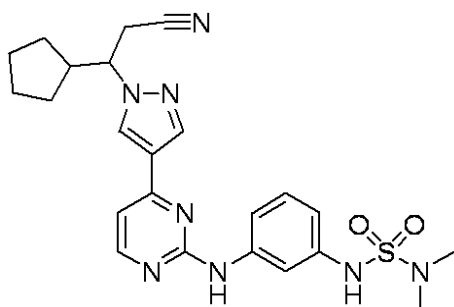
30

40

50

ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N,N-ジメチルスルファミド

【化204】

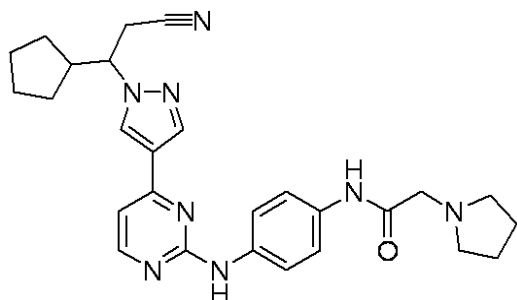


この化合物を、エタンスルホニルクロライドの代わりにN,N-ジメチル-スルファモイルクロライドを用いる実施例114に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 481.2.

【0396】

実施例203: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化205】

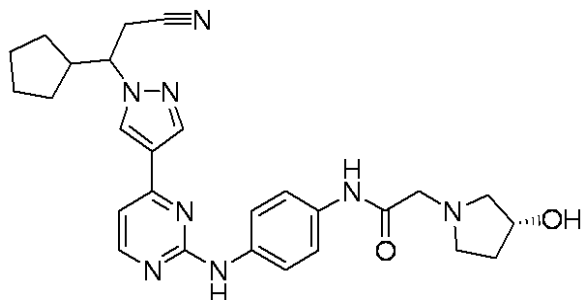


この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに、3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.2.

【0397】

実施例204: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化206】

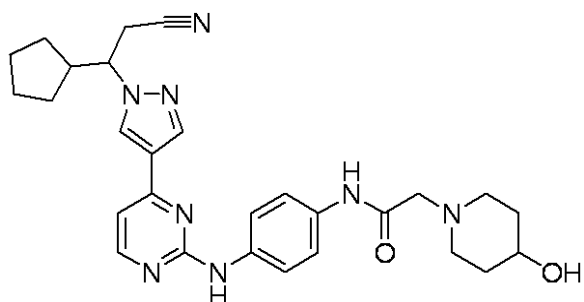


この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりに(R)-3-ピロリジノールを用いる実施例118に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 501.2.

【0398】

実施例205: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)

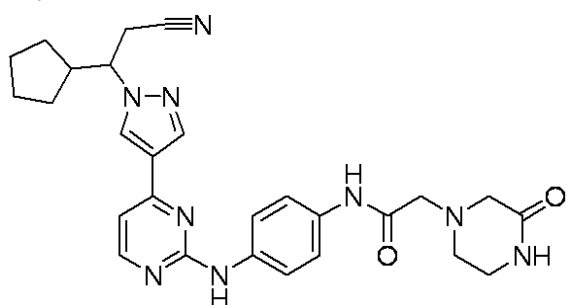
ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド
【化207】



この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 515.2.

【0399】

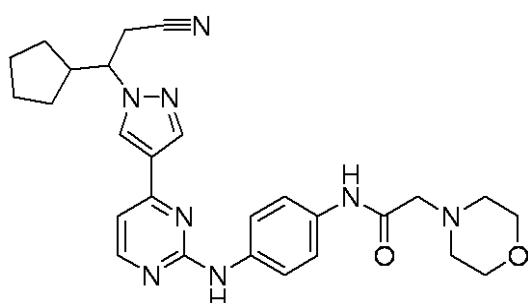
実施例206: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)アセトアミド
【化208】



この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用いて、かつピロリジンの代わりに2-ピペラジノンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.2.

【0400】

実施例207: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-モルホリノアセトアミド
【化209】

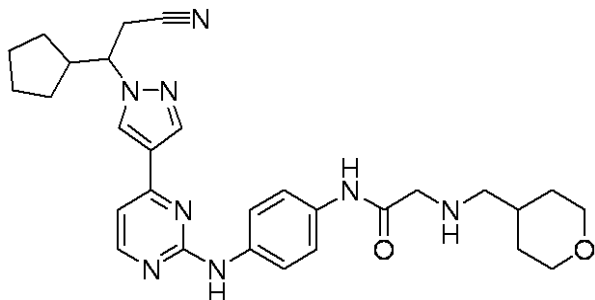


この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりにモルホリンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 501.5

【0401】

実施例208: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)アセトアミド

【化 2 1 0】



10

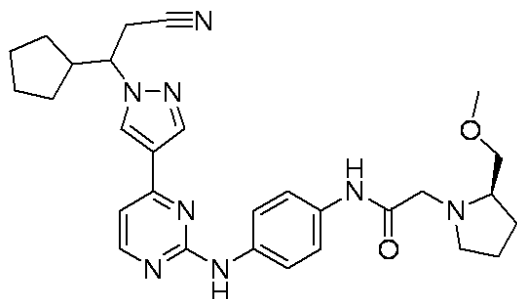
この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりに4-アミノメチルテトラヒドロピランを用いて実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 529.5.

【 0 4 0 2】

実施例209: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)アセトアミド

20

【化 2 1 1】



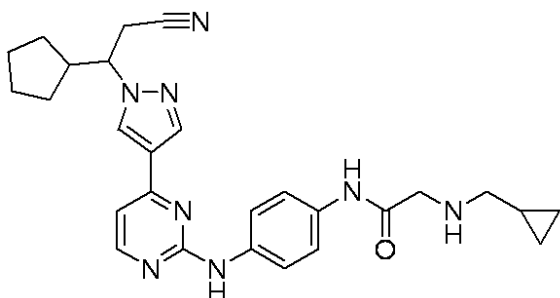
30

この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりに (R)-2-メトキシメチル-ピロリジンを用いる実施例118に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 529.5.

【 0 4 0 3】

実施例210: N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)アセトアミド

【化 2 1 2】



40

この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用

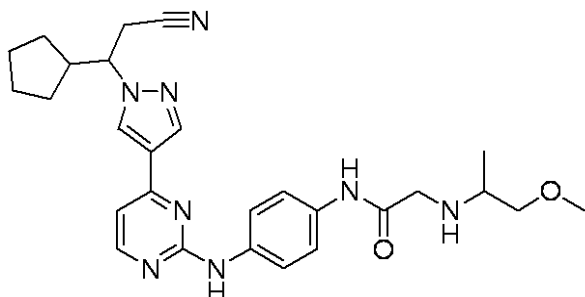
50

い、かつピロリジンの代わりにシクロプロパンメチルアミンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.5.

【0404】

実施例211：N-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(1-メトキシプロパン-2-イルアミノ)アセトアミド

【化213】



10

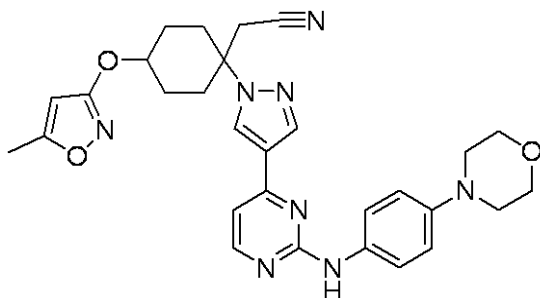
この化合物を、3-(4-(2-(3-アミノフェニル)アミノピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルの代わりに3-(4-(2-(4-アミノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリルを用い、かつピロリジンの代わりに1-メトキシ-2-プロピルアミンを用いる実施例118に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 503.2.

20

【0405】

実施例212：2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル

【化214】



30

ステップ1. (4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシシクロヘキシリデン)アセトニトリル

0 の1.0Mのカリウム tert-ブトキシドのテトラヒドロフラン(46.0 mL)溶液に、テトラヒドロフラン(80 mL)中のシアノメチルホスホン酸ジエチル(7.80 mL、0.0482 mol)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで0 で再度冷却した。該反応混合物に、テトラヒドロフラン(40 mL)中の4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシシクロヘキサノン(10.0 g、0.04378 mol)の溶液を添加した。該反応を、室温まで昇温させ、終夜攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物を、エーテルで抽出した。併せた有機層を、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中の0-20%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物(8.54 g、77.58%)を得た。LCMS (M+H) 252.4.

40

【0406】

ステップ2. 4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ-1-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシルアセトニトリル

アセトニトリル(39.8 mL)中の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)-1H-ピラゾール (3.09 g、0.0159 mol)の溶液に、(4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシシクロヘキシリデン)アセトニトリル (4.80 g、0.0191 mol)の後に1,8-ジアザビシ

50

クロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.19 mL、0.00797 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌し、次いで蒸発乾固させた。該混合物を、ヘキサン中0-20%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物をシスおよびトランス混合物(2.33 g、33%)として得た。LCMS (M+H) 446.3.

【0407】

ステップ3. 1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアセトニトリル

アセトニトリル中(69.74 mL)の4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシルアセトニトリル(1.8 g、0.0042 mol)の混合物に、フルオロケイ酸(2.0 M in 水、4.17 mL)を添加した。該混合物を室温にて終夜攪拌した。大部分の溶媒を蒸発させた後に、該混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液により中和して、エーテルで抽出した。該有機層を併せて、塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、乾燥状態まで濃縮した。該残留物(シスおよびトランスアイソマーの1:3.5混合物)を、直接次のステップに用いた(1.20 g、90.6%)。LCMS (M+H) 318.3.

【0408】

ステップ4. 1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)シクロヘキシルアセトニトリル

テトラヒドロフラン(9 mL)中の1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアセトニトリル (0.6 g、0.00189 mol)溶液に、5-メチルイソオキサゾール-3-オール(0.22 g、0.0023 mol)、トリフェニルホスフィン(0.594 g、0.00226 mol)の後にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.446 mL、0.00226 mol)を添加した。該混合物を、70 °Cで終夜加熱した。蒸発乾固の後に、該残留物を、ヘキサン中の0-80%EtOAcによりシリカゲルで精製して、所望の生成物を得た。LCMS (M+H) 399.1.

【0409】

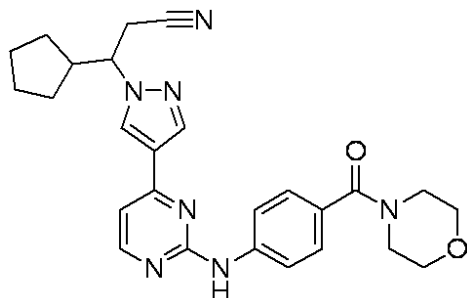
ステップ5. (4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)-1-(4-2-((4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル

乾燥1,4-ジオキサン(0.6 mL)中の1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)オキシ)シクロヘキシルアセトニトリル(30 mg、0.08 mmol)、4-モルホリン-4-イルアニリン (20.1 mg、0.113 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸 (11 mg、0.064 mmol)混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈して、2つの所望生成物をTFA塩としてpH10でのRP-HPLCにて精製した。第一ピークの保持時間1.618分、LCMS (M+H) 541.5; 第二ピークの保持時間1.641分、LCMS (M+H) 541.5.

【0410】

実施例213: 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化215】



この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにモルホリンを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 472.2.

【0411】

実施例214: 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリ

10

20

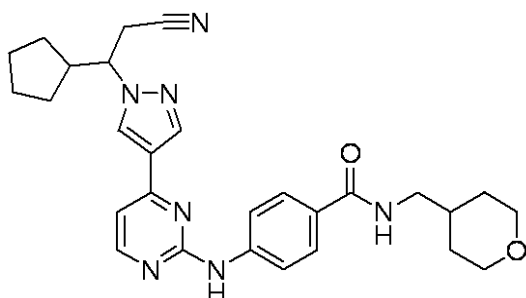
30

40

50

ミジン-2-イルアミノ)-N-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ベンズアミド

【化 2 1 6】



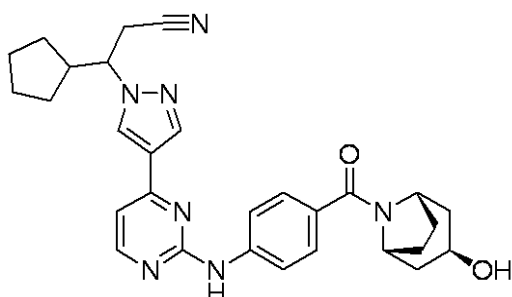
10

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに4-アミノメチルテトラヒドロピランを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2.

【 0 4 1 2】

実施例215：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 1 7】



20

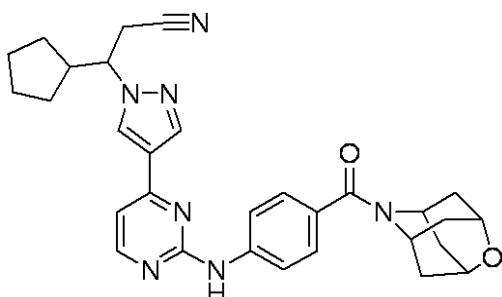
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール ハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 512.2.

【 0 4 1 3】

実施例216：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-6-イルカルボニル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 1 8】



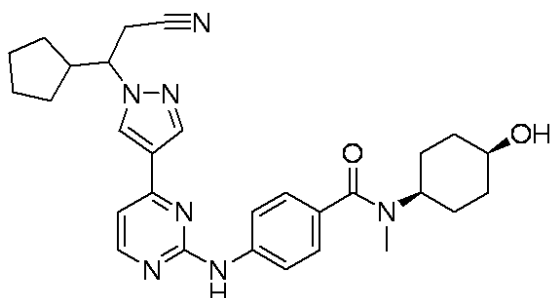
40

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン ハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 524.2.

【 0 4 1 4】

実施例217：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N-メチルベンズアミド

【化 2 1 9】



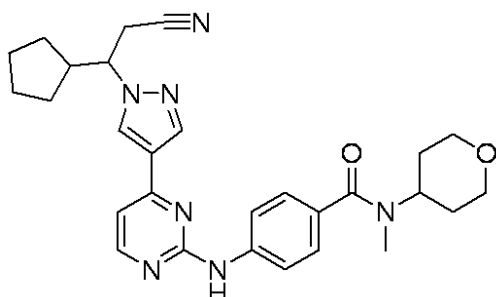
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにシス-4-(メチルアミノ)-シクロヘキサノールハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.2.

10

【 0 4 1 5】

実施例218：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化 2 2 0】



20

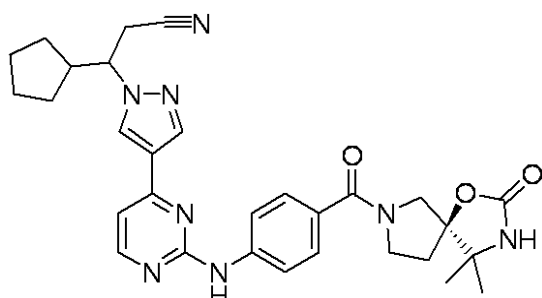
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにテトラヒドロ-N-メチル-2H-ピラン-4-アミンを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2.

【 0 4 1 6】

実施例219：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((S⁺)-4,4-ジメチル-2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 2 1】



40

ステップ1. ベンジル 3-(1,1-ジメチルプロプ-2-エン-1-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

ベンジル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(4.50 g、0.0205 mol)、飽和アンモニウムクロライド(25.0 mL)中の4-ブromo-2-メチル-2-ブテン(4.75 mL、0.0412 mol)、およびテトラヒドロフラン(4.75 mL、0.0586 mol)の懸濁液に、室温にて亜鉛(2.70 g、0.0412 mol)を加えた。攪拌を開始して直ぐに、ガスおよび熱が発生した。30から45分間の後に、得られる薄灰色の混合物を、セライトをとおして濾過した。該濾液をEtOAcで抽出した。該有機層を併せて、塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該残留物を、ヘキサン中0 - 40%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物を得た(5.22 g、87.89%)。LCMS (M+H) 290.2.

50

【 0 4 1 7 】

ステップ2. ベンジル 3-(1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート

塩化メチレン(500.0 mL、7.8 mol)中ベンジル 3-(1,1-ジメチルプロプ-2-エン-1-イル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (20.00 g、0.06912 mol) 溶液を、該溶液が青色に変わるまで-78 でオゾン化した。該混合物を、酸素で1分間パージし、硫化ジメチル(15.2 mL、0.207 mol)でクエンチし、室温へと徐々に昇温させた。ペルオキシド中間体を提示したLCMS、(M+H) 338.2.。該混合物に、さらに10mLの硫化ジメチルを添加し、該混合物を室温にて終夜攪拌した。蒸発乾固させた後に、該残留物を、直接シリカゲルに重層して(ヘキサン中0-80%EtOAcにより溶出する)、アルデヒド生成物(14.1 g、70.07%)を得た。LCMS (M+H) 292.2.

10

【 0 4 1 8 】

ステップ3. 2-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル}-2-メチルプロパン酸

ベンジル 3-(1,1-ジメチル-2-オキソエチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(12.70 g、0.04359 mol)を、アセトンに溶解し(179.5 mL、2.444 mol)、15 に冷却し、1.0Mの塩化水素水(65.39 mL、0.06539 mol)を滴加した。HClの添加が完了した後に、過マンガン酸カリウム(11.0 g、0.0697 mol)のアセトン溶液(493.6 mL、6.722 mol)を滴加した。該反応混合物を、室温にて6時間攪拌し、濾過し、濾過ケーキをアセトンで洗浄した。該濾液を、真空蒸発させて、塩化メチレンで希釈し、乾燥させて、濾過し、該溶媒を真空で蒸発させて、粗生成物を得て、これを直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 308.2.

20

【 0 4 1 9 】

ステップ4. ベンジル 4,4-ジメチル-2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート

テトラヒドロフラン(170.2 mL、2.099 mol)中の2-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル}-2-メチルプロパン酸(13.40 g、0.04360 mol)の攪拌溶液に、ジフェニルホスホン酸アジド(9.40 mL、0.0436 mol)およびトリエチルアミン(6.08 mL、0.0436 mol)を添加し、該混合物を、窒素下で4時間還流した。該反応混合物を、その後減圧下で濃縮して、EtOAcで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄した。該有機層を併せて、塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固させた。ヘキサン中0-100%EtOAcにより溶出させるシリカゲル上での精製により、環状カルバメート(2.53 g、19.07%)を得た。LCMS (M+H) 305.2. 該ラセミカルバメートを、キラルHPLCを用いて分割して、2つのエナンチオマーを得た。

30

【 0 4 2 0 】

ステップ5. 4,4-ジメチル-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

MeOH(20mL)中、ベンジル 4,4-ジメチル-2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボキシレート (0.50 g、0.0016 mol) (キラル分離からの2nd ピーク)の混合物を、水素バルーン圧下で、2時間10%Pd/C存在下で水素化した。触媒を濾去した後、該濾液を、乾燥状態まで濃縮し、得られる残留物を直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 171.2.

40

【 0 4 2 1 】

ステップ6. 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((S^{*})-4,4-ジメチル-2-オキソ-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに4,4-ジメチル-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オンを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 555.2.

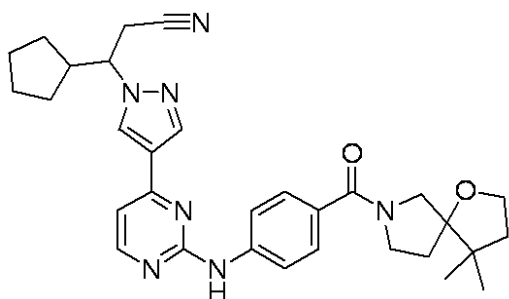
【 0 4 2 2 】

実施例220 : 3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4,4-ジメチル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]

50

]ノナン-7-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 2 2】



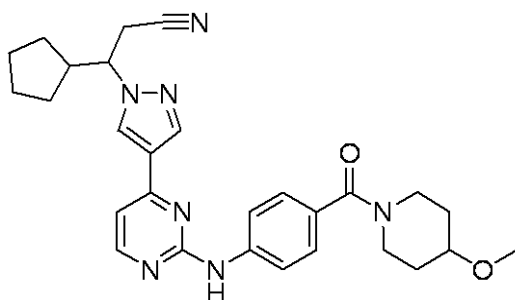
10

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに4,4-ジメチル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン TFA塩を用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 540.5.

【 0 4 2 3】

実施例221：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 2 3】



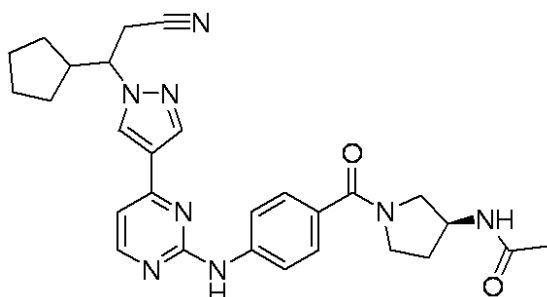
20

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに4-メトキシピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2.

【 0 4 2 4】

実施例222：N-((3S)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 2 2 4】



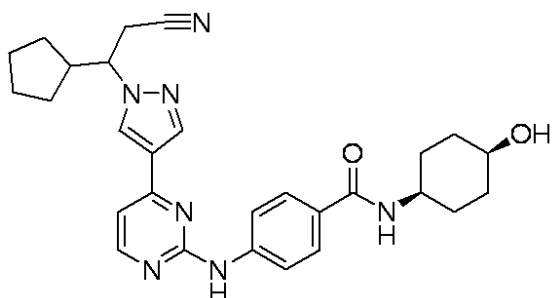
40

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにN-(3R)-3-ピロリジニル-アセトアミドを用いて実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 513.2.

【 0 4 2 5】

実施例223：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ベンズアミド

【化 2 2 5】



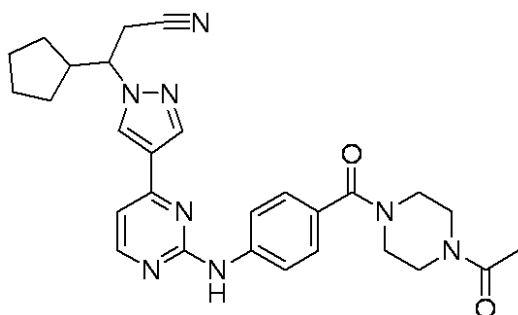
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにシス-4-アミノ-シクロヘキサノールハイドロクロライドを用いて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 500.2

10

【 0 4 2 6】

実施例224：3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル

【化 2 2 6】



20

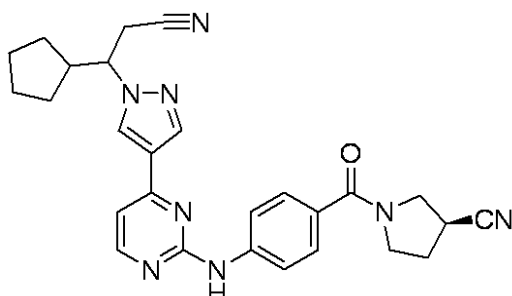
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに1-アセチルピペラジンを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 513.2.

【 0 4 2 7】

実施例225：(3S)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル

30

【化 2 2 7】



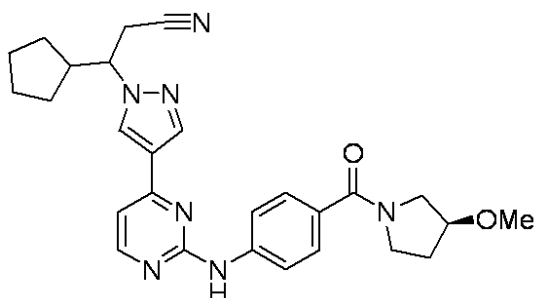
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに(S)-3-ピロリジンカルボニトリルハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 481.4.

40

【 0 4 2 8】

実施例226：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((S)-3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 2 8】



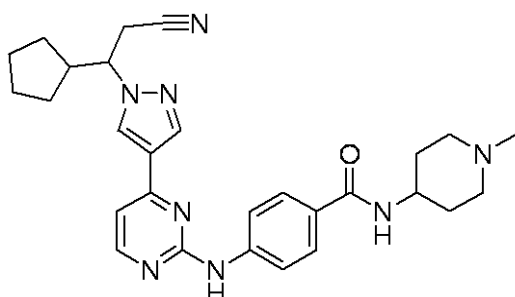
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに(3*S*)-3-メトキシ-ピロリジンハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.2.

10

【 0 4 2 9】

実施例227：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1*H*-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-*N*-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド

【化 2 2 9】



20

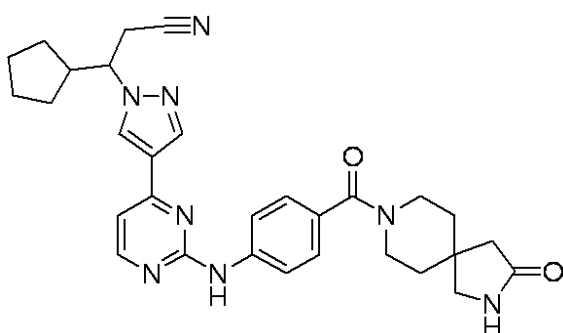
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに1-メチル-4-ピペリジンアミンを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 499.3.

【 0 4 3 0】

実施例228：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 3 0】



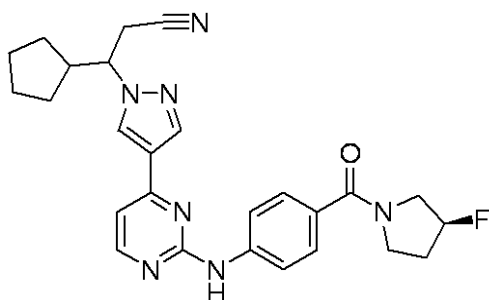
40

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オンを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 539.2.

【 0 4 3 1】

実施例229：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-((*S*)-3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 3 1】



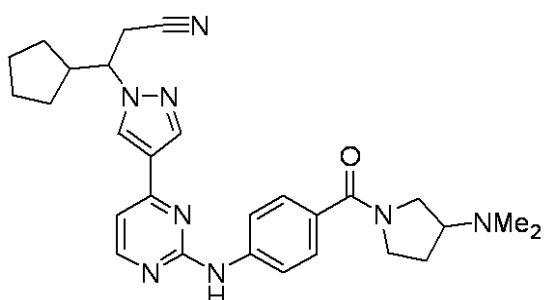
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに(3S)-3-フルオロ-ピロリジンハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 474.4.

10

【 0 4 3 2】

実施例230：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 3 2】



20

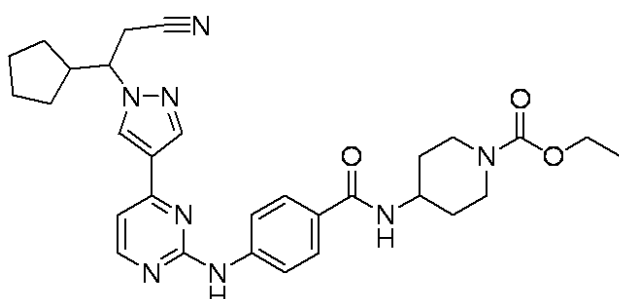
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにN,N-ジメチル-3-ピロリジンアミンを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 499.5.

【 0 4 3 3】

実施例231：エチル 4-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 3 3】



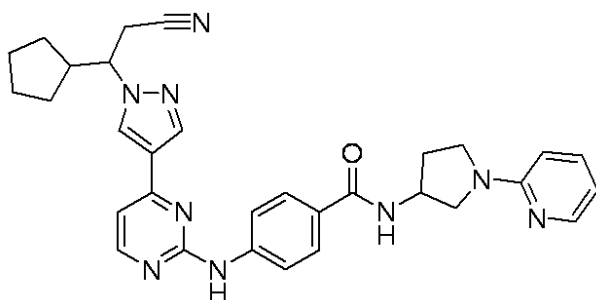
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに4-アミノ-1-ピペリジincarボン酸エチルエステルを用いて実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 557.5.

40

【 0 4 3 4】

実施例232：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(1-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 2 3 4】



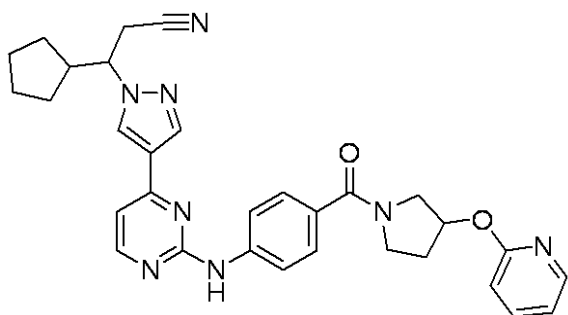
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに1-(2-ピリジニル)-3-ピロリジンアミンを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 548.4.

10

【 0 4 3 5】

実施例233：3-シクロペンチル-3-(4-(2-(4-(3-(ピリジン-2-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 3 5】



20

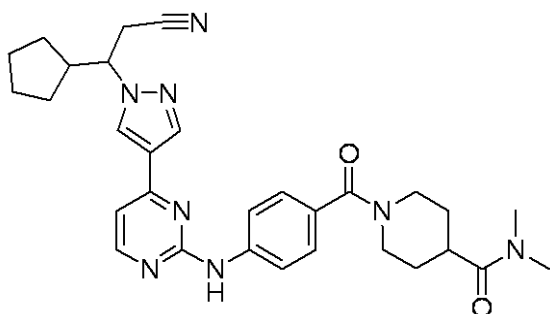
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに2-(3-ピロリジニルオキシ)-ピリジンを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 549.2.

【 0 4 3 6】

30

実施例234：1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

【化 2 3 6】



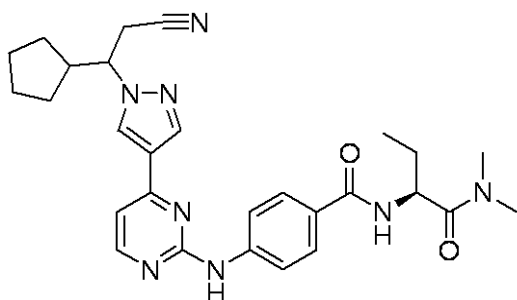
40

この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりにN,N-ジメチル-4-ピペリジンカルボキサミドを用いる実施例120に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 541.2.

【 0 4 3 7】

実施例235：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-((S)-1-(ジメチルアミノ)-1-オキソブタン-2-イル)ベンズアミド

【化 2 3 7】



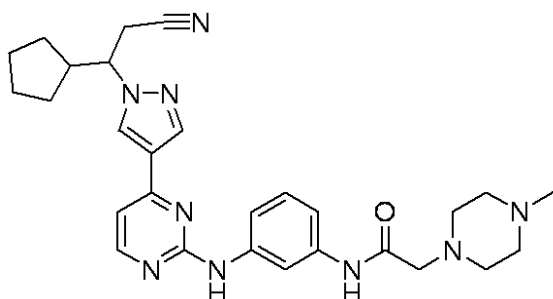
この化合物を、1-メチルピペラジンの代わりに(2S)-2-アミノ-N,N-ジメチル-ブタンアミドハイドロクロライドを用いる実施例120に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 515 .2.

10

【 0 4 3 8】

実施例236 : N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド

【化 2 3 8】



20

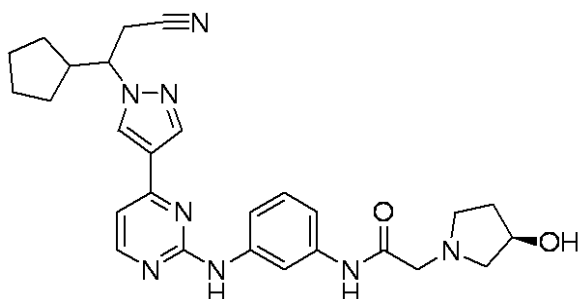
この化合物を、ピロリジンの代わりに1-メチルピペラジンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.2.

【 0 4 3 9】

実施例237 : N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)アセトアミド

30

【化 2 3 9】



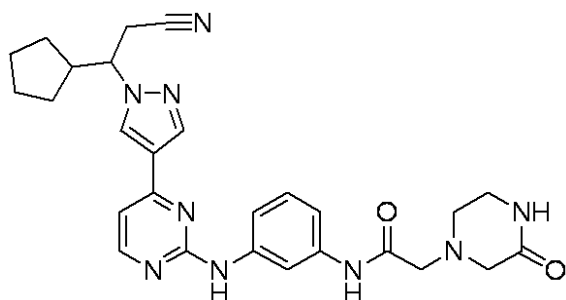
この化合物を、ピロリジンの代わりに(3R)-3-ピロリジノールを用いる実施例118に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 501.2.

40

【 0 4 4 0】

実施例238 : N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(3-オキソピペラジン-1-イル)アセトアミド

【化 2 4 0】



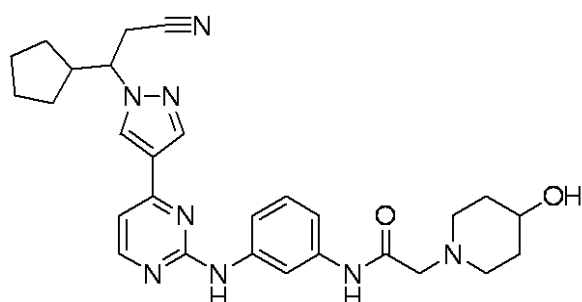
この化合物を、ピロリジンの代わりに2-ピペラジノンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.2.

10

【 0 4 4 1】

実施例239：N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アセトアミド

【化 2 4 1】



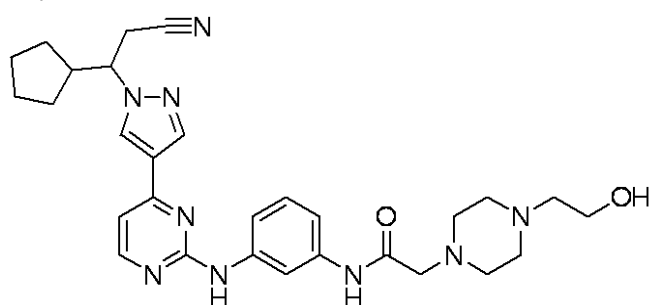
20

この化合物を、ピロリジンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 515.5.

【 0 4 4 2】

実施例240：N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド

【化 2 4 2】



30

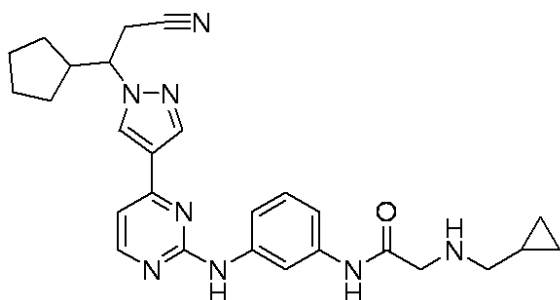
この化合物を、ピロリジンの代わりに1-ピペラジンエタノールを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 544.2.

40

【 0 4 4 3】

実施例241：N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(シクロプロピルメチルアミノ)アセトアミド

【化 2 4 3】



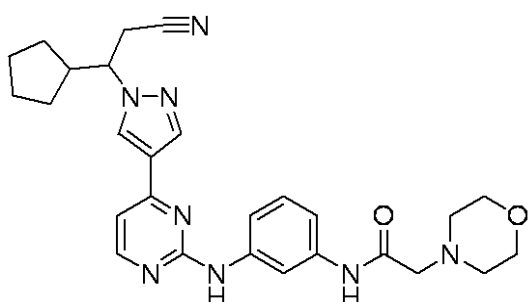
この化合物を、ピロリジンの代わりにシクロプロパンメチルアミンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.5.

10

【 0 4 4 4】

実施例242: N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-モルホリノアセトアミド

【化 2 4 4】



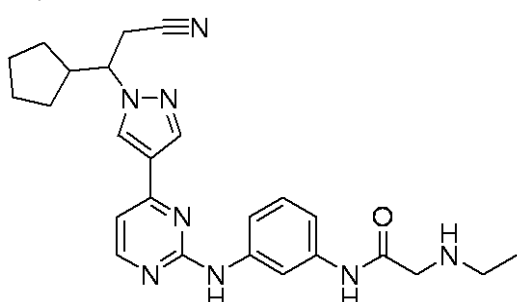
20

この化合物を、ピロリジンの代わりにモルホリンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 501.2.

【 0 4 4 5】

実施例243: N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(エチルアミノ)アセトアミド

【化 2 4 5】



30

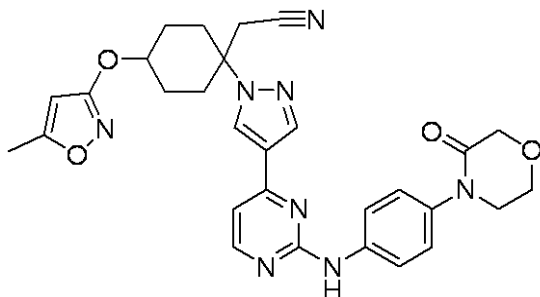
この化合物を、ピロリジンの代わりにエチルアミンを用いる実施例118に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 459.4.

【 0 4 4 6】

実施例244: 2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-(3-オキソモルホリノ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル

40

【化 2 4 6】

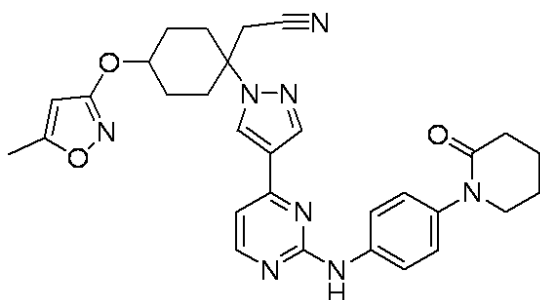


標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンを、4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンに置き換えて、実施例212に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.663分、LCMS (M+H) 555.5；第二ピークの保持時間1.694 分、LCMS (M+H) 555.5.

【 0 4 4 7】

実施例245：2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)アセトニトリル

【化 2 4 7】

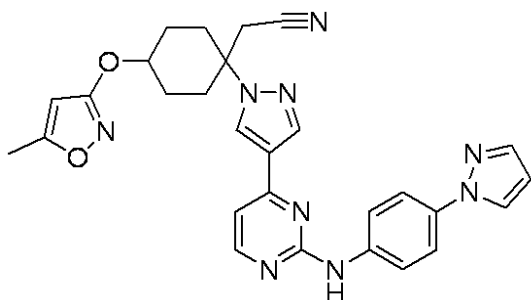


標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンを1-(4-アミノフェニル)-2-ピペリジノンに置き換えて、実施例212に記載した方法に従って製造した。一の異性体保持時間1.762分、LCMS (M+H) 553.5；別の異性体保持時間1.737分、LCMS (M+H) 553.2.

【 0 4 4 8】

実施例246：2-(1-(4-(2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)シクロヘキシル)アセトニトリル

【化 2 4 8】



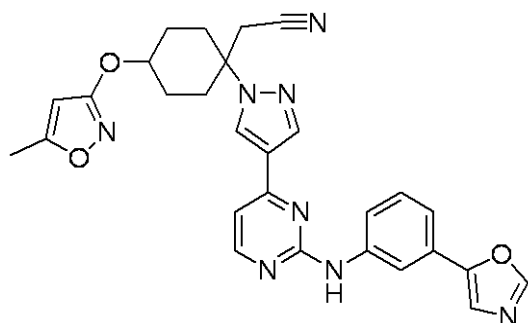
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンを4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンに置き換えて、実施例212に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.954分、LCMS (M+H) 522.2；第二ピークの保持時間1.964分、LCMS (M+H) 522.2.

【 0 4 4 9】

実施例247：2-(4-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルオキシ)-1-(4-(2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキシル)

アセトニトリル

【化 2 4 9】



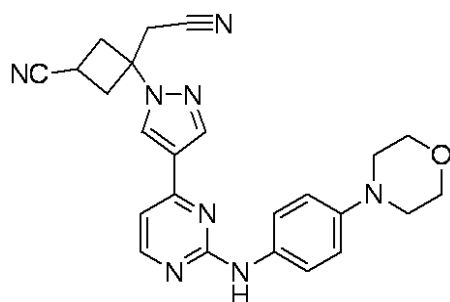
10

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンを3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンに置き換えて、実施例212に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.999 分、LCMS (M+H) 523.4；第二ピークの保持時間2.022 分、LCMS (M+H) 523.4..

【 0 4 5 0】

実施例248：3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 5 0】



20

ステップ1. 3-オキソシクロブタンカルボニトリル

水(100 mL)および1,4-ジオキサン(300 mL)中の3-メチレンシクロブタンカルボニトリル(10.0 g、0.1074 mol)および0.2 Mの四酸化オスmium水溶液(2 mL)の混合物を、該混合物が褐色になるまでの5分間の間攪拌した。一方、この温度を室温で維持し、過ヨウ素酸ナトリウム(48.2 g、0.225 mol)を、30分間にわたって複数回に分けて添加した。該混合物をさらに1.5時間攪拌した。該混合物をEtOAcで抽出し、併せた有機層をMgSO₄で乾燥させた。該溶媒を除去した後に、該粗生成物を直接次のステップに用いた(7.10 g、69.5%)。

30

【 0 4 5 1】

ステップ2. 3-(シアノメチレン)シクロブタンカルボニトリル

0 でテトラヒドロフラン(78.4 mL)中1.0Mのカリウムtert-ブトキシドの溶液に、テトラヒドロフラン(100 mL、2 mol)中のシアノメチルホスホン酸ジエチル(13.3 mL、0.0822 mol)溶液に滴加した。該反応を室温まで昇温させ、次いで0 で再度冷却した。該反応混合物に、テトラヒドロフラン(70 mL)中の3-オキソシクロブタンカルボニトリル(7.10 g、0.0746 mol)溶液を添加した。該反応を、室温まで昇温させて、終夜攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物を、エーテルで抽出した。併せた有機層を、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、ヘキサン中0-40%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製して、所望の生成物を得た(2.05 g、23.2%)。

40

【 0 4 5 2】

ステップ3. 3-(シアノメチル)-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

アセトニトリル(22.2 mL)中の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)-1H-ピラゾール(1.73 g、0.00890 mol)溶液に、3-(シアノメチレン)シクロブタンカル

50

ボニトリル(1.05 g、0.00889 mol)の後に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.666 mL、0.00445 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌し、次いで蒸発乾固させた。該混合物を、ヘキサン中の0-80%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、ラセミ混合物として所望の生成物(320 mg、11.5%)を得た。LCMS (M+H) 313.4.

【0453】

ステップ4. 3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル

1,4-ジオキサン(20 mL)および水(2 mL)中の2,4-ジクロロピリミジン(0.916 g、0.00615 mol)、3-(シアノメチル)-3-(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)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル(1.60 g、0.00512 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(400 mg、0.3 mmol)、およびリン酸カリウム(3.3 g、0.015 mol)混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。該残留物を0-100%で溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物を得た(1.15 g、75.1%)。LCMS (M+H) 299.3.

【0454】

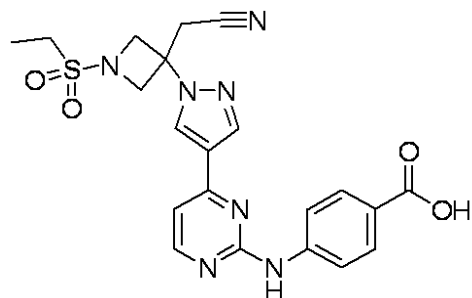
ステップ5. 3-(シアノメチル)-3-(4-(2-((4-ホルホルイン-4-イルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

乾燥1,4-ジオキサン(0.8 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル(30 mg、0.1 mmol)、4-ホルホルイン-4-イルアニリン(26.8 mg、0.151 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸(15 mg、0.085 mmol)混合物を、終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH10でのRP-HPLCにて精製して、2つの所望のシスおよびトランス生成物をTFA塩として得た。第一ピークの保持時間1.267分、LCMS (M+H) 441.4；第二ピークの保持時間1.296分、LCMS (M+H) 441.4.

【0455】

実施例249: 4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

【化251】



ステップ1. (3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

ジクロロメタン(30 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イルアセトニトリルハイドロクロライド(1.42 g、0.00456 mol)の混合物に、0℃でトリエチルアミン(1.59 mL、0.0114 mol)に続いてエタンスルホンクロライド(0.497 mL、0.00525 mol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、1N HClでクエンチした。該有機層を分配して、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。該粗生成物を、直接次のステップに用いた(1.26 g、75.3%)。LCMS (M+H) 367.3.

【0456】

ステップ2. 4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

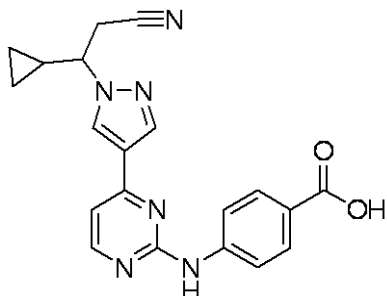
乾燥1,4-ジオキサン(20 mL)中の(3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル(0.926 g、0.00252 mol)

)、p-アミノ安息香酸(0.519 g、0.00379 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(0.37 g、0.0021 mol)混合物を、終夜還流した。該混合物を室温に冷却して、濾過した。該固体をジオキサンで洗浄し、風乾させて、所望の生成物(812 mg、68.8%)を得た。LCMS (M+H) 468.4.

【 0 4 5 7 】

実施例250：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

【 化 2 5 2 】



10

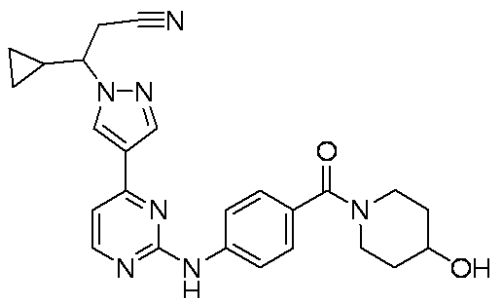
乾燥1,4-ジオキサン(80 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル(2.74 g、0.0100 mol)、p-アミノ安息香酸(2.06 g、0.0150 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(1.5 g、0.0085 mol)混合物を、終夜還流した。該混合物を室温に冷却して、濾過した。該固体を、ジオキサンで洗浄して、風乾させて、ラセミ混合物として所望の生成物(3.02 g、80.58%)を得た。LCMS (M+H) 375.3

20

【 0 4 5 8 】

実施例251：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【 化 2 5 3 】



30

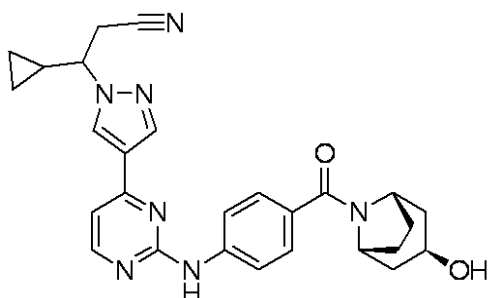
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(30 mg、0.07 mmol)、4-ヒドロキシピペリジン(7.5 mg、0.074 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(40 mg、0.089 mmol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μ L、0.18 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(TFA塩)。LCMS (M+H) 458.2.

40

【 0 4 5 9 】

実施例252：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 5 4】



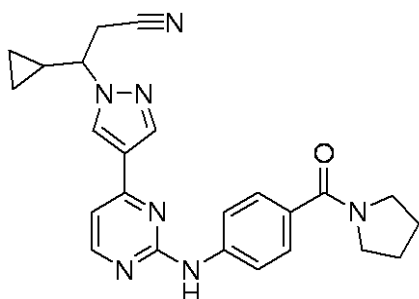
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに(3-エンド)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オールハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 484.2.

10

【 0 4 6 0】

実施例253：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 5 5】



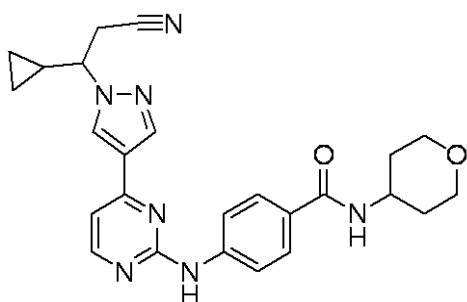
20

4-ヒドロキシピペリジンの代わりにピロリジンを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 428.2.

【 0 4 6 1】

実施例254：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化 2 5 6】



30

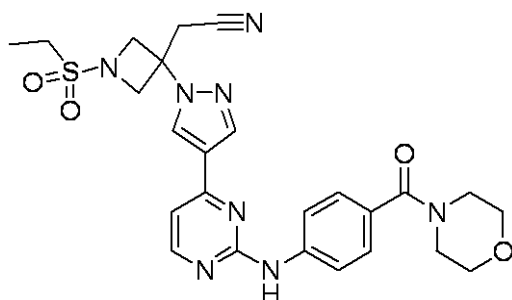
4-ヒドロキシピペリジンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 458.4.

40

【 0 4 6 2】

実施例255：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 5 7】

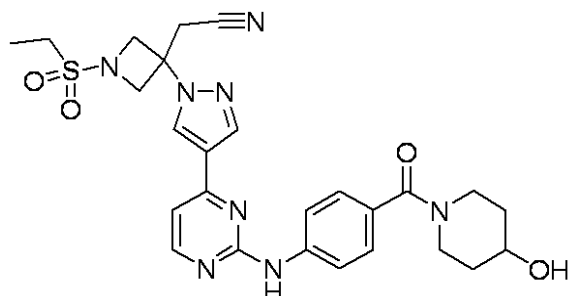


N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の4-((4-1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸 (30 mg、0.07 mmol)、モルホリン(0.0065 g、0.074 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(40 mg、0.089 mmol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μ L、0.18 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して、TFA塩として所望の生成物を得た。LCMS (M+H) 537.5.

【 0 4 6 3】

実施例256：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 5 8】

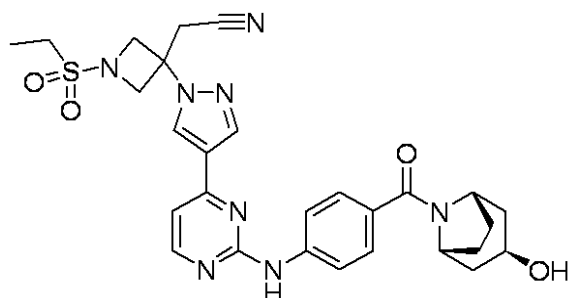


4-ヒドロキシピペリジンをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 551.2.

【 0 4 6 4】

実施例257：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 5 9】



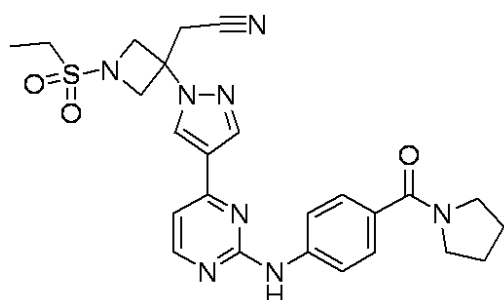
(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 577.2.

【 0 4 6 5】

実施例258：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

ル

【化 2 6 0】



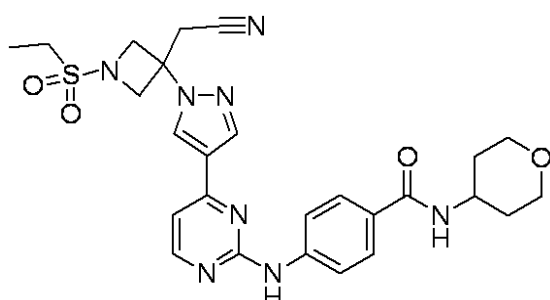
10

モルホリンの代わりにピロリジンを用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 521.1.

【 0 4 6 6】

実施例259: 4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化 2 6 1】



20

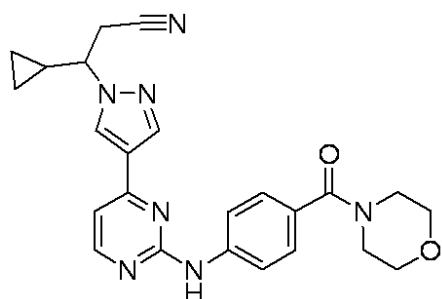
モルホリンの代わりにテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンを用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 551.1.

【 0 4 6 7】

実施例260: 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 6 2】



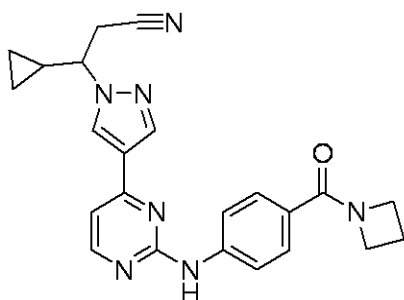
4-ヒドロキシピペリジンの代わりにモルホリンを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.1

40

【 0 4 6 8】

実施例261: 3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル

【化 2 6 3】



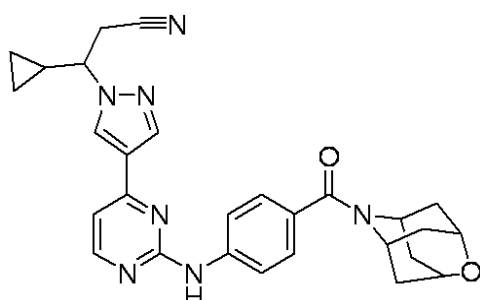
4-ヒドロキシピペリジンの代わりにアゼチジンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 414.2

10

【 0 4 6 9】

実施例262：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカ-6-イルカルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 6 4】



20

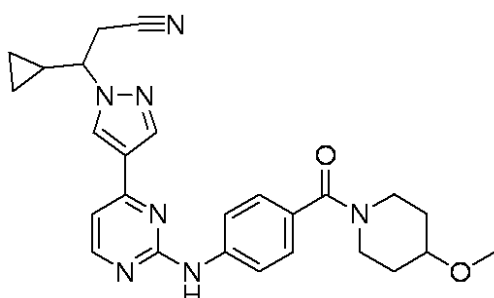
この化合物を、4-ヒドロキシピペリジンの代わりに2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 496.2.

【 0 4 7 0】

実施例263：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 6 5】



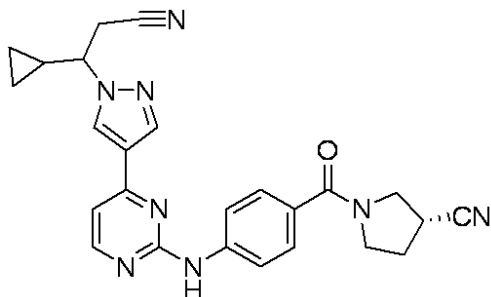
40

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-メトキシピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 472.2.

【 0 4 7 1】

実施例264：(3R)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル

【化 2 6 6】



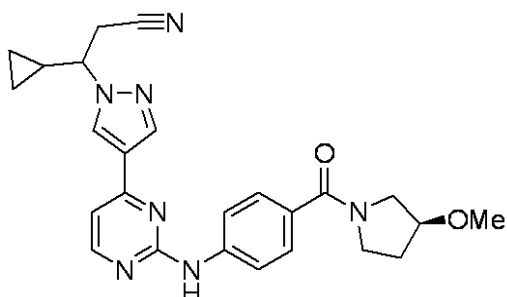
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに(3R)-3-ピロリジンカルボニトリルハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 453.2.

10

【 0 4 7 2】

実施例265 : 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-((S)-3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 6 7】



20

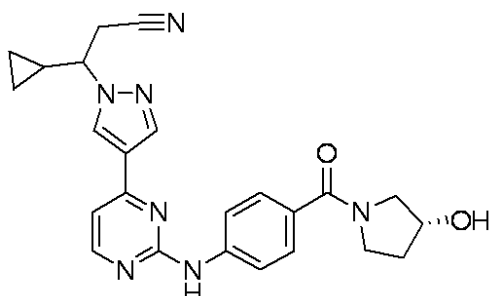
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに(3S)-3-メトキシ-ピロリジンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 458.1.

【 0 4 7 3】

実施例266 : 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

30

【化 2 6 8】



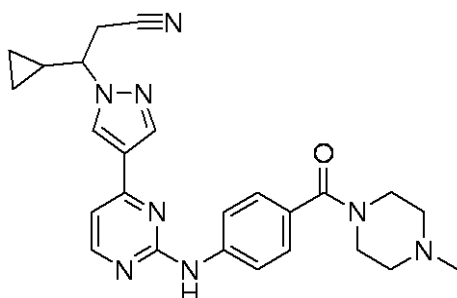
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに(3R)-3-ピロリジノールを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.2.

40

【 0 4 7 4】

実施例267 : 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 6 9】



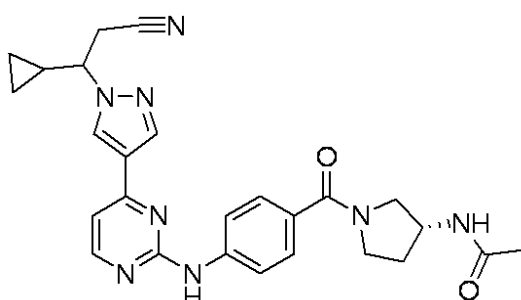
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに1-メチルピペラジンを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 457.2.

10

【 0 4 7 5】

実施例268: N-((3R)-1-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 2 7 0】



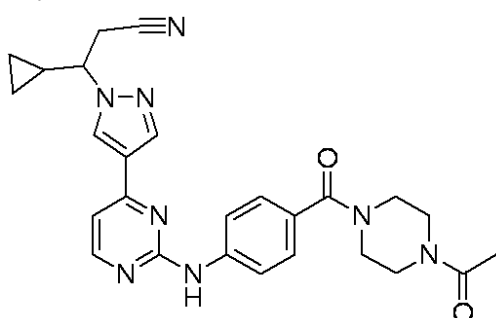
20

4-ヒドロキシピペリジンの代わりにN-(3R)-3-ピロリジニル-アセトアミドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.2.

【 0 4 7 6】

実施例269: 3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル

【化 2 7 1】



30

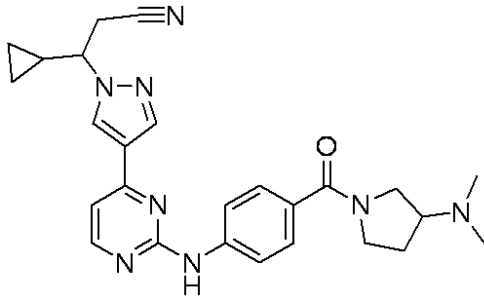
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに1-アセチルピペラジンを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 485.4.

40

【 0 4 7 7】

実施例270: 3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 7 2】



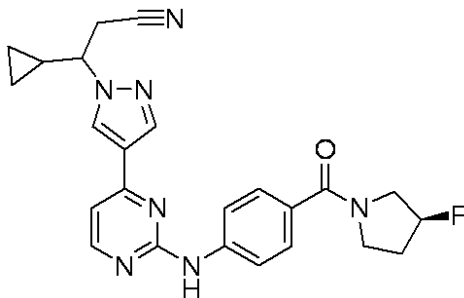
この化合物を、4-ヒドロキシピペリジンの代わりにN,N-ジメチル-3-ピロリジンアミンを用いる実施例251に記載した方法に従ってジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 471.5.

10

【 0 4 7 8】

実施例271：3-シクロプロピル-3-(4-(2-(4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 2 7 3】



20

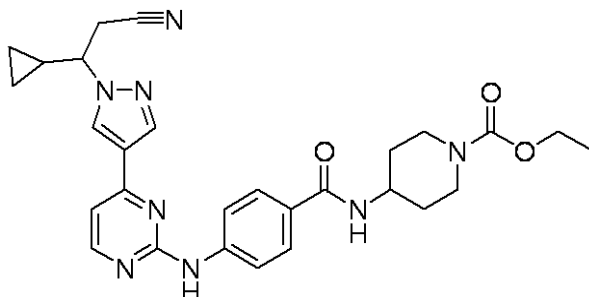
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに(3S)-3-フルオロ-ピロリジンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 446.1.

【 0 4 7 9】

実施例272：エチル 4-(4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)アミノピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 7 4】



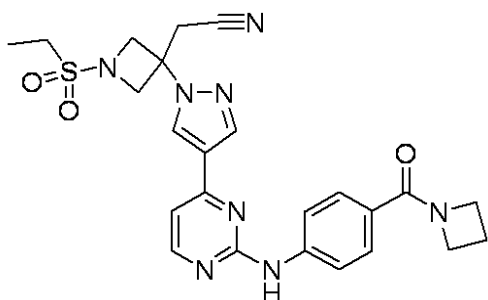
4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-アミノ-1-ピペリジincarbons acid ethyl esterを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 529.2.

40

【 0 4 8 0】

実施例273：2-(3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 7 5】

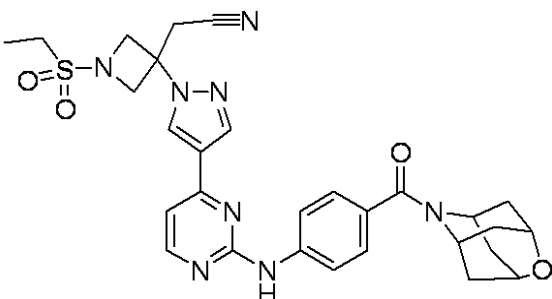


アゼチジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 507.1.

【 0 4 8 1 】

実施例274：1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1(3,7)]デカ-6-イルカルボニル)フェニル)アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イルアセトニトリル

【化 2 7 6】

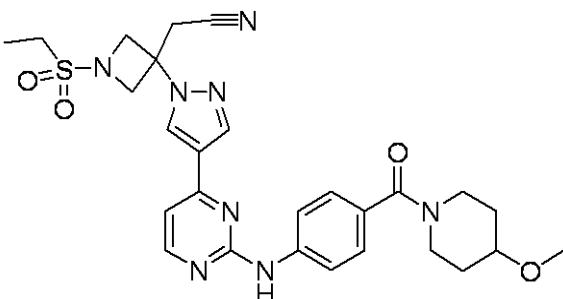


2-オキサ-6-アザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を、製造した。、using. LC MS (M+H) 589.4.

【 0 4 8 2 】

実施例275：(1-(エチルスルホニル)-3-4-(2-(4-((4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イルアゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 7 7】



4-メトキシピペリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 565.4.

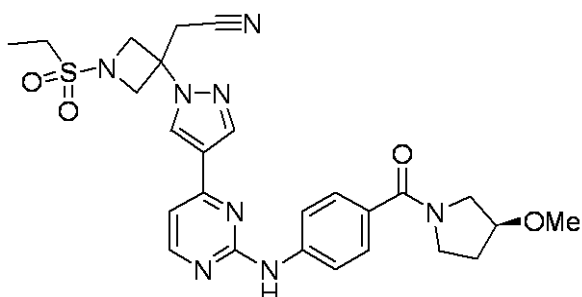
【 0 4 8 3 】

実施例276：(R)-1-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル

CCN(CC)C(=O)c1ccc(Nc2ncnc3cc(C4=CN=CN4C5CCN(S(=O)(=O)CC)CC5)cnc32)cc1

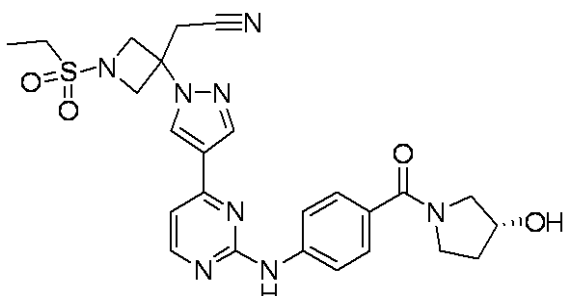
【 0 4 8 4 】

【化 2 7 9】



【 0 4 8 5 】

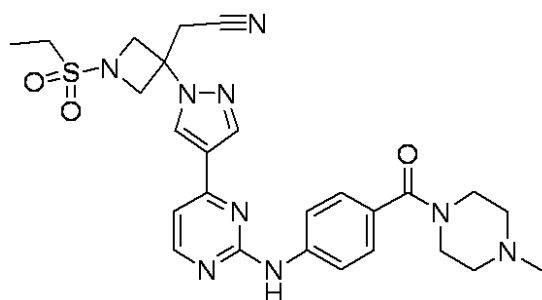
【化 2 8 0】



【 0 4 8 6 】

実施例279：2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 8 1】

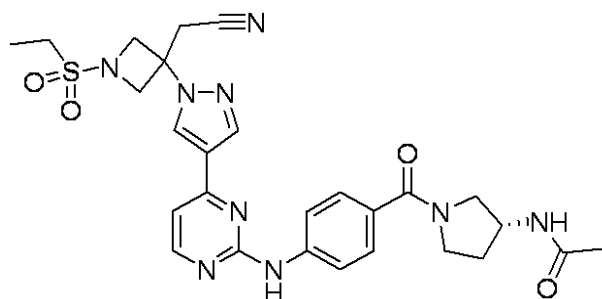


1-メチルピペラジンをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 550.2. 10

【 0 4 8 7】

実施例280：(R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 2 8 2】

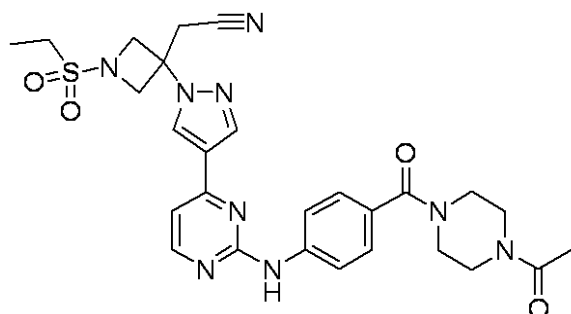


N-(3R)-3-ピロリジニル-アセトアミドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 578.2. 20

【 0 4 8 8】

実施例281：2-(3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル 30

【化 2 8 3】

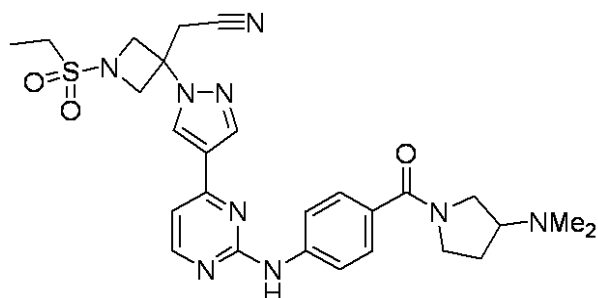


1-アセチルピペラジンをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 578.2. 40

【 0 4 8 9】

実施例282：2-(3-(4-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 8 4】



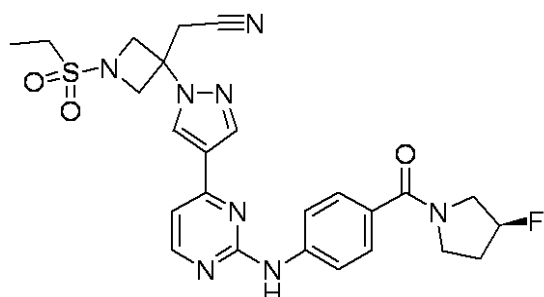
N,N-ジメチル-3-ピロリジンアミンをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 564.4.

10

【 0 4 9 0】

実施例283：(S)-2-(1-(エチルスルホニル)-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

【化 2 8 5】



20

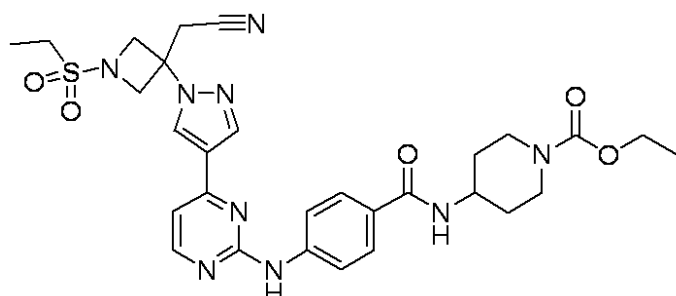
この化合物を、(3S)-3-フルオロ-ピロリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って製造した。LCMS (M+H) 539.1.

【 0 4 9 1】

実施例284：エチル 4-(4-(4-(1-(3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化 2 8 6】



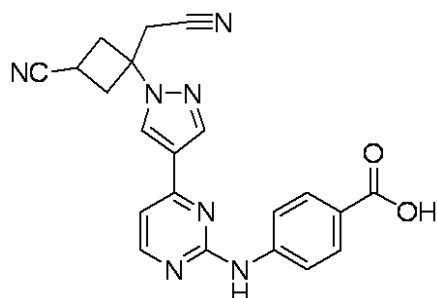
4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステルをモルホリンの代わりに使用して、実施例255に記載した方法に従って、この化合物を製造した。LCMS (M+H) 622.2.

40

【 0 4 9 2】

実施例285：4-(4-(1-(3-(シアノ-1-(シアノメチル)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)安息香酸

【化 2 8 7】

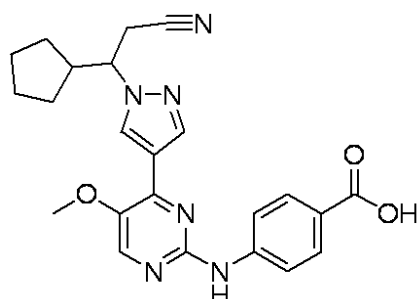


乾燥1,4-ジオキサン(8 mL)中の3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-シクロブタンカルボニトリル(300 mg、0.00100 mol)、p-アミノ安息香酸(206 mg、0.00151 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(150 mg、0.00085 mol)混合物を、終夜還流して、室温まで冷却した。該固体を濾過して、回収して、標題の化合物をシスおよびトランス異性体の混合物として得て、これを直接次のステップに用いた(310 mg、77.3%)。LCMS (M+H) 400.4.

【 0 4 9 3】

実施例286: 4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸

【化 2 8 8】

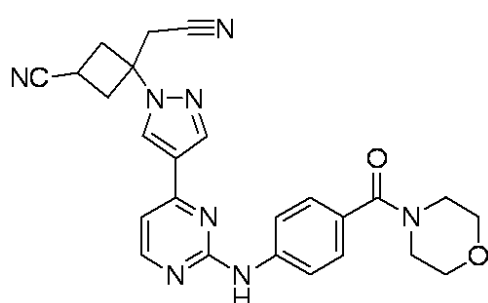


乾燥1,4-ジオキサン(3 mL)中の3-(4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル(120 mg、0.36 mmol)、p-アミノ安息香酸(74.4 mg、0.542 mmol)、およびp-トルエンスルホン酸(53 mg、0.31 mmol)混合物を、終夜還流した。該混合物を室温に冷却した。得られる固体を濾過し、ジオキサンで洗浄し、所望の生成物をラセミ混合物として得た(120 mg、76.7%)。LCMS (M+H) 433.3.

【 0 4 9 4】

実施例287: 3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 8 9】



N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中の4-((4-1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)安息香酸(30 mg、0.07 mmol)、モルホリン(6.5 μL、0.074 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(40 mg、0.089 mol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μL、0.18 mol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して、所望のシスおよびトランス生成物を遊離

10

20

30

40

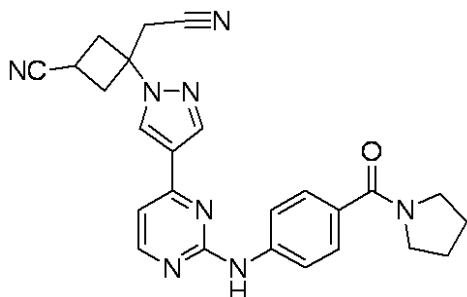
50

の塩として得た。第一ピークの保持時間1.421分、LCMS (M+H) 469.4 ; 第二ピークの保持時間1.452分、LCMS (M+H) 469.4。

【 0 4 9 5 】

実施例288 : 3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 9 0】



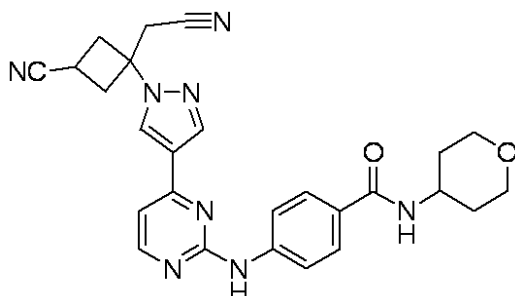
10

標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、ピロリジンをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.566分、LCMS (M+H) 453.4 ; 第二ピークの保持時間1.599分、LCMS (M+H) 453.4.

【 0 4 9 6 】

実施例289 : 4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化 2 9 1】



20

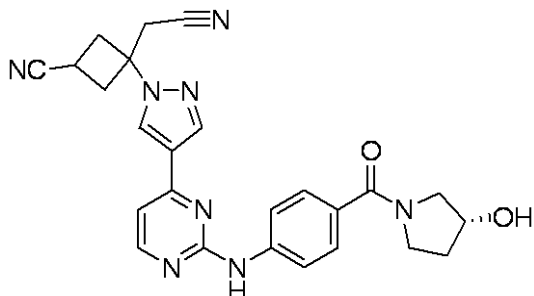
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.468分、LCMS (M+H) 483.4 ; 第二ピークの保持時間1.490分、LCMS (M+H) 483.4.

30

【 0 4 9 7 】

実施例290 : (R)-3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 9 2】



40

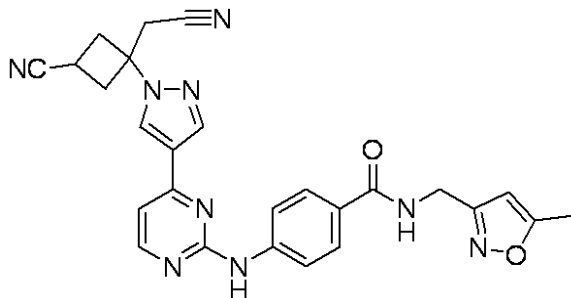
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、(3R)-3-ピロリジノールをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.205分、LCMS (M+H) 469.1 ; 第二ピークの保持時間1.228分、LCMS (M+H) 469.1.

【 0 4 9 8 】

50

実施例291：4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)-N-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化293】



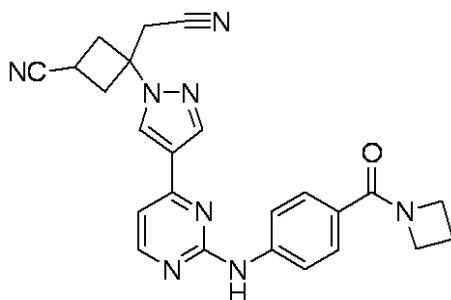
10

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、5-メチル-3-イソオキサゾールメタナミンをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間494.4分；第二ピークの保持時間1.637分、LCMS (M+H) 494.4.

【0499】

実施例292：3-(4-(2-(4-(アゼチジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル

【化294】



20

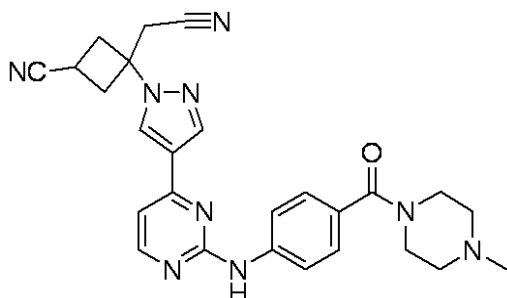
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、アゼチジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.498分、LCMS (M+H) 439.4；第二ピークの保持時間1.525分、LCMS (M+H) 439.4

30

【0500】

実施例293：3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化295】



40

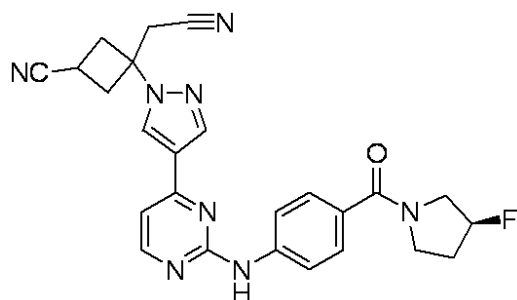
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、1-メチルピペラジンをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.032分、LCMS (M+H) 482.4；第二ピークの保持時間1.041分、LCMS (M+H) 482.4

【0501】

実施例294：(S)-3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-フルオロピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

50

【化 2 9 6】



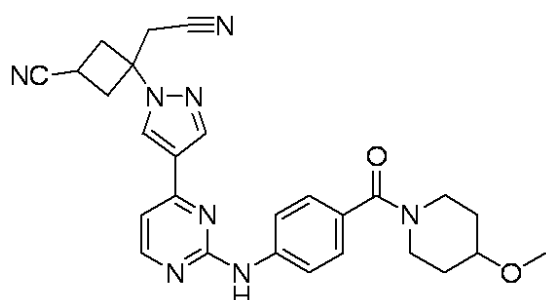
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、(3S)-3-フルオロ-ピロリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.529分、LCMS (M+H) 471.4；第二ピークの保持時間1.561分、LCMS (M+H) 471.4..

10

【 0 5 0 2】

実施例295：3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-メトキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 9 7】



20

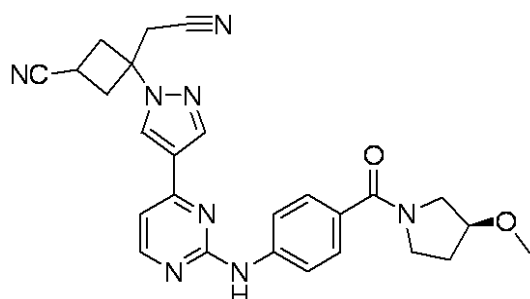
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、4-メトキシピペリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに使用する実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.550分、LCMS (M+H) 497.4；第二ピークの保持時間1.583分、LCMS (M+H) 497.4.

【 0 5 0 3】

30

実施例296：(S)-3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(3-メトキシピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 2 9 8】



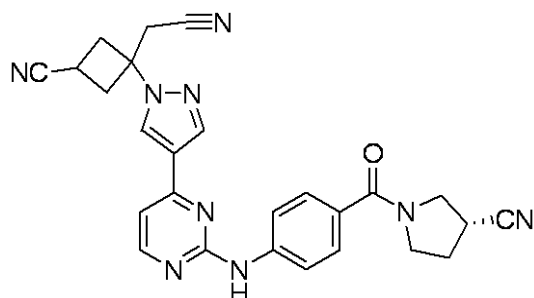
40

標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、(3S)-3-メトキシ-ピロリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.480分、LCMS (M+H) 483.5；第二ピークの保持時間1.511分、LCMS (M+H) 483.4.

【 0 5 0 4】

実施例297：(R)-1-(4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)ベンゾイル)ピロリジン-3-カルボニトリル

【化 2 9 9】



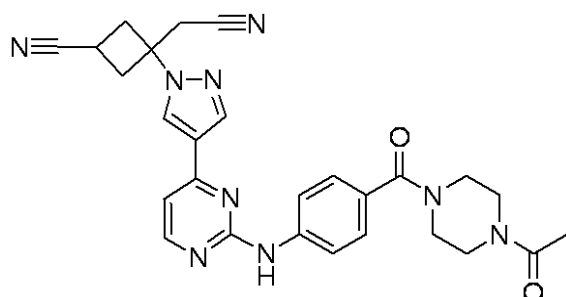
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、(3R)-3-ピロリジンカルボニトリル
 ハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製
 造した。第一アイソマー保持時間1.474 分、LCMS (M+H) 478.4；第二アイソマー保持時間
 1.505分、LCMS (M+H) 478.4.

10

【 0 5 0 5】

実施例298：3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミ
 ジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタンカルボニトリル

【化 3 0 0】



20

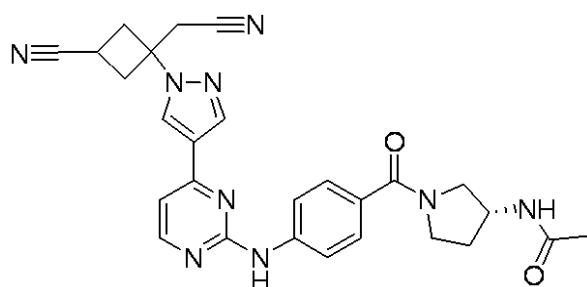
標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、1-アセチルピペラジンをモルホリン
 の代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一異性体は保持時間1.3
 31分を有する、LCMS (M+H) 510.4；第二アイソマー保持時間1.355分、LCMS (M+H) 510.4.

【 0 5 0 6】

実施例299：(R)-N-(1-(4-(4-(1-(3-シアノ-1-(シアノメチル)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)ベンゾイル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

30

【化 3 0 1】



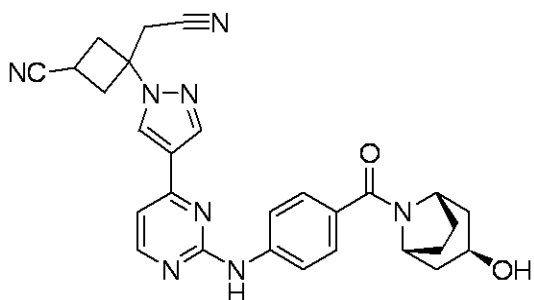
40

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、N-(3R)-3-ピロリジニル-アセトア
 ミドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一ア
 イソマー保持時間1.226分、LCMS (M+H) 510.1；第二アイソマー保持時間1.252分、LCMS (M+H) 510.1.

【 0 5 0 7】

実施例300：3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-((3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ
 [3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-
 イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 3 0 2】

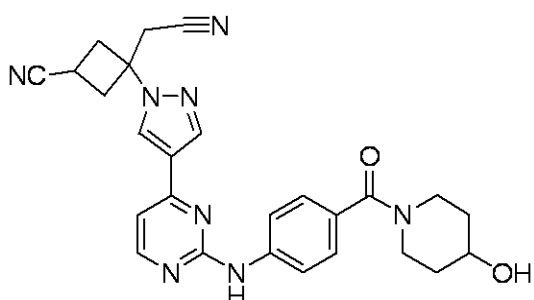


標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、(3-エンド)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-オールハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一アイソマー保持時間1.411分、LCMS (M+H) 509.4；第二アイソマー保持時間1.440分、LCMS (M+H) 509.4。

【0 5 0 8】

実施例301：3-(シアノメチル)-3-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロブタンカルボニトリル

【化 3 0 3】

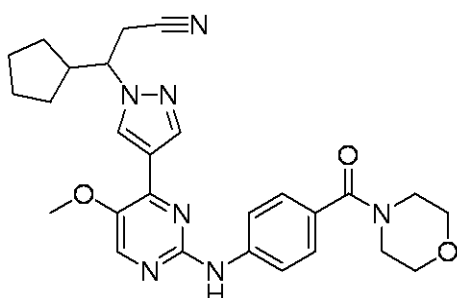


標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボニルフェニルアミノをモルホリンの代わりに用いる実施例287に記載した方法に従って製造した。第一アイソマー保持時間1.195分、LCMS (M+H) 483.1；第二アイソマー保持時間1.220分、LCMS (M+H) 483.1。

【0 5 0 9】

実施例302：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 3 0 4】

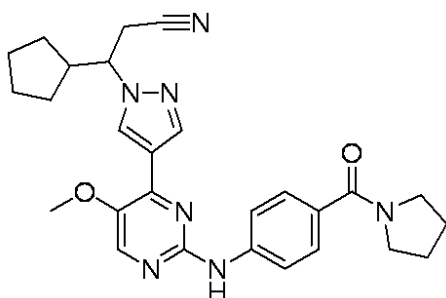


N,N-ジメチルホルムアミド(0.4 mL)中の4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)安息香酸(25 mg、0.058 mmol)、モルホリン(5.0 μ L、0.058 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(31 mg、0.069 mmol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(24 μ L、0.14 mmol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して所望の生成物をラセミ混合物として得た。LCMS (M+H) 502.5。

【0 5 1 0】

実施例303：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 3 0 5】



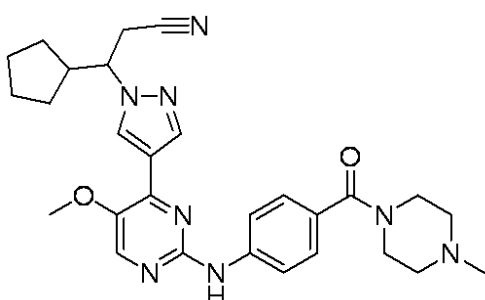
ピロリジンをもルホリンの代わりに使用して実施例302に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 486.5.

10

【 0 5 1 1】

実施例304：3-シクロペンチル-3-(4-(5-メトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 3 0 6】



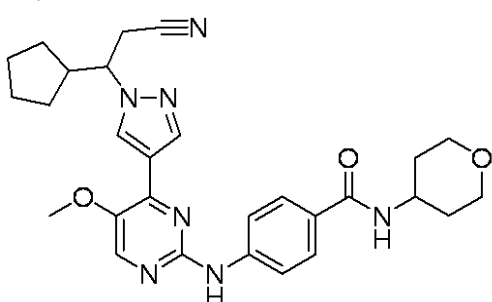
20

1-メチルピペラジンをモルホリンの代わりに使用して実施例302に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 515.5.

【 0 5 1 2】

実施例305：4-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロペンチルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

【化 3 0 7】



30

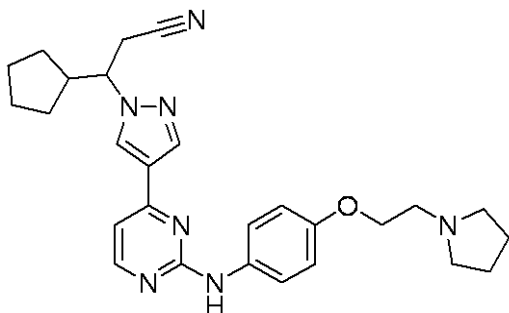
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンをもルホリンの代わりに用いる実施例302に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 516.4.

【 0 5 1 3】

実施例306：3-シクロペンチル-3-[4-(2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

40

【化 3 0 8】



10

ステップ1. 4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)アニリン

MeOH (100 mL) 中の1-[2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]ピロリジン(Combi-Blocks, LLC から購入, 5.00 g, 0.0212 mol)混合物を、水素のバルーン圧下で0.5gの10%Pd/C存在下で終夜水素化した。触媒を濾去した後、該濾液を蒸発乾固させて、直接次のステップに用いた(4.36 g, 99.88%)。LCMS (M+H) 207.4.

【 0 5 1 4 】

ステップ2. 3-シクロペンチル-3-[4-(2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

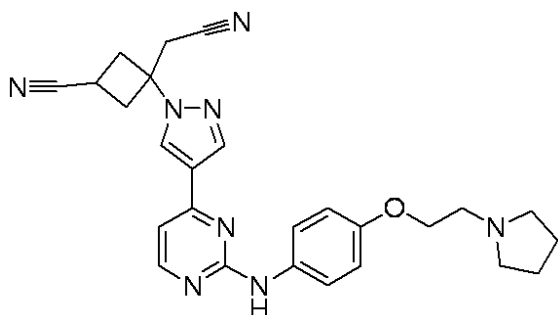
酢酸(0.7 mL、0.01 mol)中の3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロペンチルプロパンニトリル(実施例33のステップ2に記載した方法に従って製造した; 0.030 g、0.000099 mol)および4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)アニリン(0.0308 g、0.000149 mol)混合物を終夜還流した。蒸発乾固させた後、残留物をEtOAcで希釈して、重炭酸ナトリウム水溶液、塩水で洗浄して、乾燥させて、濃縮した。残留物を、RP-HPLCに重層して、ラセミ混合物(遊離塩)として所望の生成物を得た。LCMS (M+H) 472.4.

20

【 0 5 1 5 】

実施例307：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-ピロリジン-1-イルエトキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 0 9】



30

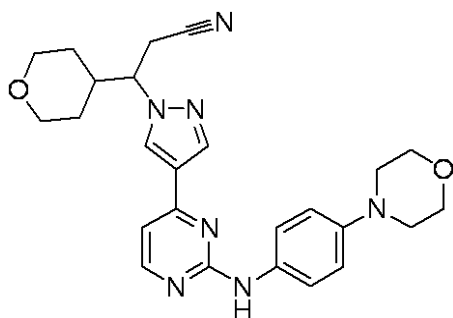
出発物質として、3-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)-シクロブタンカルボニトリルおよび1-[2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]ピロリジンを用いる実施例306に記載した方法に従って、標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーをラセミ混合物として得た。第一アイソマー保持時間1.055分、LCMS (M+H) 469.4。第二ピークの保持時間1.072分、LCMS (M+H) 469.4。

40

【 0 5 1 6 】

実施例308：3-(4-{2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 0】



ステップ1. (2E)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリロニトリル

0 で1.0Mのカリウムtert-ブトキシドのテトラヒドロフラン(9.20 mL、0.00920 mol)溶液に、シアノメチルホスホン酸ジエチル(1.56 mL、0.00965 mol)のテトラヒドロフラン(11.73 mL、0.1447 mol)溶液を滴加した。該反応を室温まで昇温させて、次いで0 で再度冷却した。該反応混合物に、テトラヒドロフラン(2.35 mL、0.0289 mol)中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド(1.0 g、0.0088 mol)溶液を添加した。該反応を、室温まで昇温させて、終夜攪拌した。水でクエンチした後に、該混合物をEtOAcで抽出した。併せた有機層を、塩水で洗浄し、乾燥させて、蒸発乾固させた。該粗生混合物を、直接次のステップに用いた。LCMS (M+H) 138.0.

【 0 5 1 7 】

ステップ2. 3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-[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)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

アセトニトリル(20 mL、0.4 mol)中の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)-1H-ピラゾール(1.25 g、0.00644 mol)溶液に、(2E)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリロニトリル(1.00 g、0.00729 mol)に続いて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.09 mL、0.00729 mol)を添加した。得られる混合物を、室温にて終夜攪拌した。蒸発乾固させた後に、該残留物を、ヘキサン中の0-100%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製して、所望の生成物(1.30 g、60.93%)を得た。LCMS (M+H) 332.4.

【 0 5 1 8 】

ステップ3. 3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

1,4-ジオキサン(10 mL、0.1 mol)および水(1 mL、0.06 mol)中の2,4-ジクロロピリミジン(0.589 g、0.00395 mol)、3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-[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)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(1.30 g、0.00392 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.3 g、0.0002 mol)、およびリン酸カリウム(2.5 g、0.012 mol)混合物を、100 で終夜加熱した。室温に冷却した後に、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該残留物を、ヘキサン中の0-100%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製して、所望の生成物(890 mg、71.36%)を得た。LCMS (M+H) 318.3

【 0 5 1 9 】

ステップ4. 3-(4-{2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

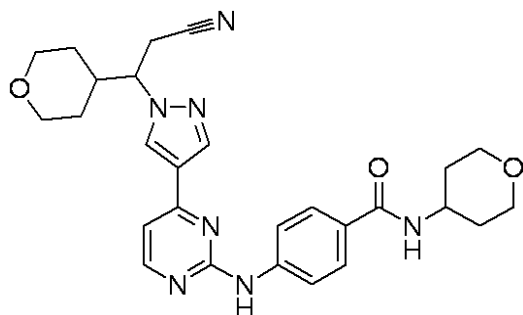
乾燥1,4-ジオキサン(0.5 mL、0.006 mol)中の3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル(20 mg、0.0008 mol)、4-ホルホルイン-4-イルアニリン(20.1 mg、0.000113 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(11 mg、0.000064 mol)混合物を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈して、pH10でRP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物(遊離の塩)として得た。LCMS (M+H) 460.4.

【 0 5 2 0 】

実施例309：4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラ

ゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズ
アミド

【化 3 1 1】



10

ステップ1. 4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラ
ゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]安息香酸

乾燥1,4-ジオキサン(3 mL、0.04 mol)中の3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イル)-1H-ピラ
ゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル(実施例308、ステ
ップ3から、140 mg、0.00044 mol)、p-アミノ安息香酸(90.6 mg、0.000661 mol)、およ
びp-トルエンスルホン酸(64 mg、0.00037 mol)混合物を、終夜還流して、室温まで冷却し
た。所望の生成物を、磨砕して、濾過により回収した(180 mg、97.64%)。LCMS (M+H) 4
19.3.

20

【0 5 2 1】

ステップ2. 4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラ
ゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズ
アミド

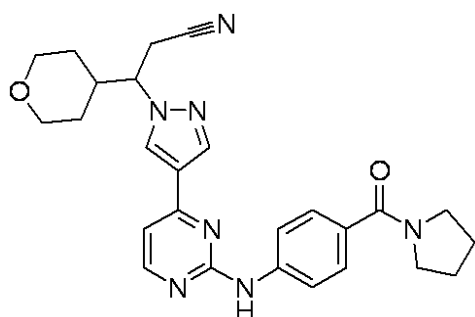
N,N-ジメチルホルムアミド(0.3 mL、0.004 mol)中の4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラ
ヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]安息
香酸(20 mg、0.00005 mol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(4.8 mg、0.000048 mol)
およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフ
ルオロホスフェート(25 mg、0.000057 mol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(
20 μ L、0.00011 mol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし
、HPLCで精製して、所望の生成物をラセミ混合物(遊離の塩)として得た。LCMS (M+H) 50
2.4.

30

【0 5 2 2】

実施例310: 3-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン
-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 2】



40

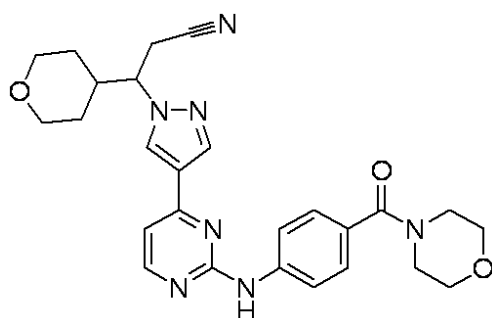
ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりにピロリジンを用いる実
施例309に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H
) 472.4.

【0 5 2 3】

実施例311: 3-[4-(2-{[4-(モルホリン-4-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン

50

-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル
【化 3 1 3】



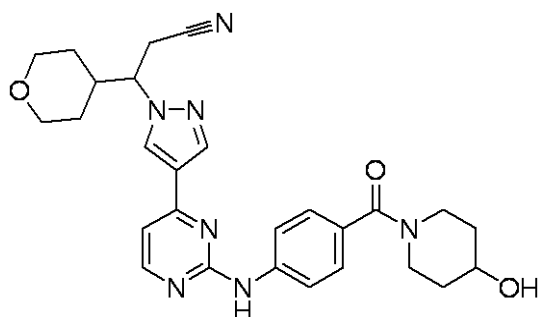
10

ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりにモルホリンを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H)
) 488.4.

【 0 5 2 4 】

実施例312 : 3-{4-[2-({4-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 4】



20

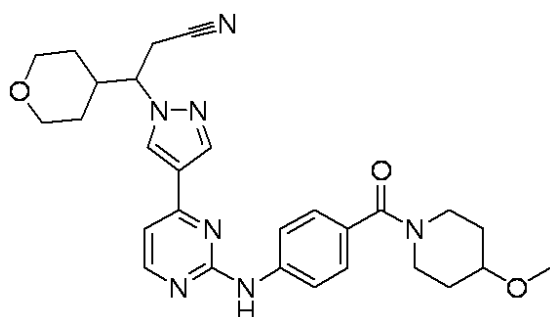
ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 502.4.

30

【 0 5 2 5 】

実施例313 : 3-{4-[2-({4-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 5】



40

ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-メトキシピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 516.4.

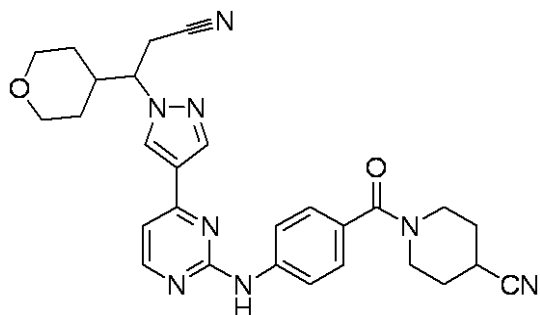
【 0 5 2 6 】

実施例314 : 1-{4-[4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-

50

ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-カルボニトリル

【化 3 1 6】



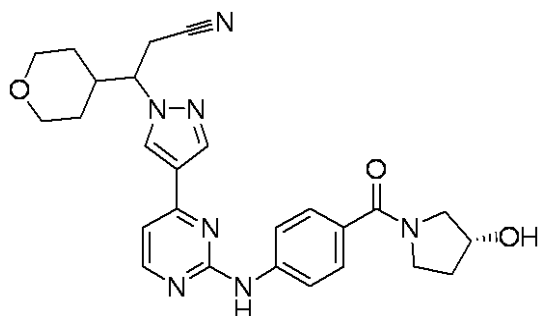
10

ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-シアノピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 511.4.

【 0 5 2 7】

実施例315：3-(4-{2-[(4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 7】



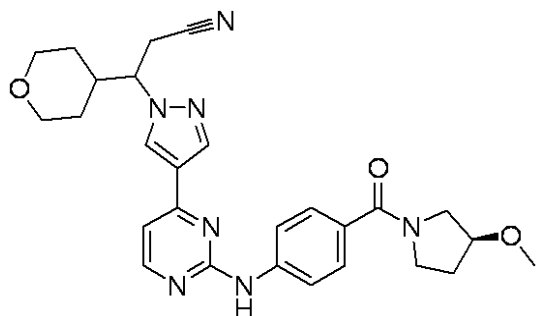
20

ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3R)-3-ピロリジノールを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.4.

【 0 5 2 8】

実施例316：3-(4-{2-[(4-{[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンニトリル

【化 3 1 8】



40

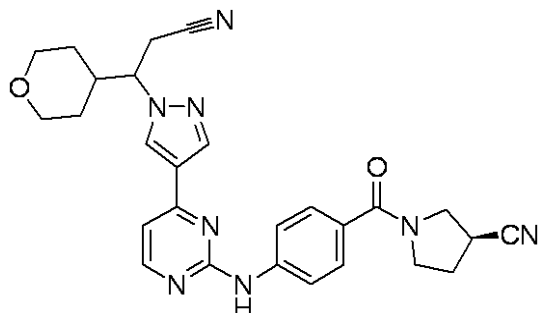
ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3S)-3-メトキシピロリジンを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 502.4.

【 0 5 2 9】

50

実施例317：(3S)-1-{4-[(4-{1-[2-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピロリジン-3-カルボニトリル

【化319】



10

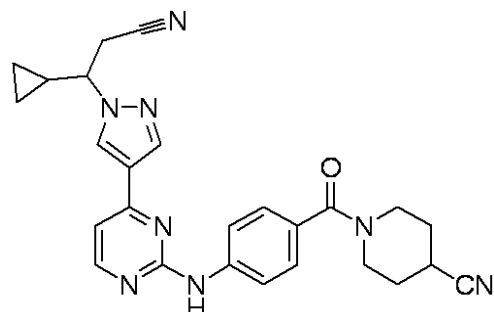
ステップ2においてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3S)-3-シアノピロリジンを用いる実施例309に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。

LCMS (M+H) 497.4.

【0530】

実施例318：1-[4-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボニトリル

【化320】



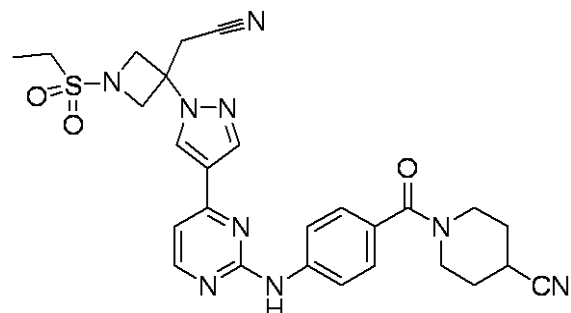
30

4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-シアノピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例251に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 467.4.

【0531】

実施例319：1-{4-[(4-{1-[3-(シアノメチル)-1-(エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリミジン-2-イル)アミノ]ベンゾイル}ピペリジン-4-カルボニトリル

【化321】



40

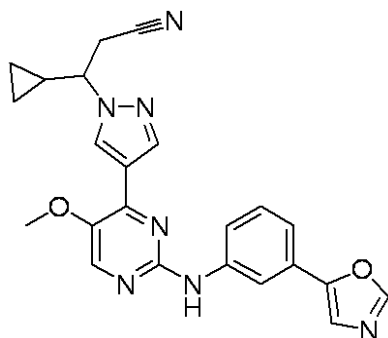
4-シアノピペリジンハイドロクロライドをモルホリンの代わりに用いる実施例255に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 560.4.

【0532】

50

実施例320：3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

【化322】



10

ステップ1. 3-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル

1,4-ジオキサン (20 mL、0.3 mol)および水(2 mL、0.1 mol)中の2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(Aldrich Chemicalsから、1.47 g、0.00821 mol)、3-シクロプロピル-3-[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)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル(実施例177、ステップ1から、2.34 g、0.00815 mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.6 g、0.0005 mol)、およびリン酸カリウム(5.2 g、0.025 mol)混合物を、100℃で終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物を、AcOEtで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濃縮した。該残留物を、0-60%の溶出によりシリカゲルで精製して、所望の生成物(580 mg、23.43%)を得た。LCMS (M+H) 304.3

20

【0533】

ステップ2. 3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

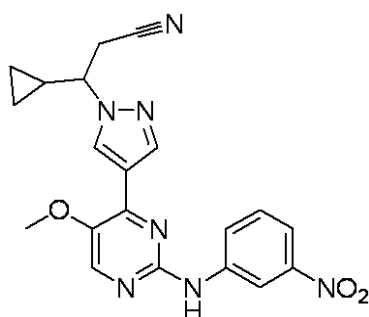
乾燥1,4-ジオキサン(0.5 mL、0.006 mol)中の3-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル(20 mg、0.00008 mol)、3-(1,3-オキサゾール-5-イル)アニリン(18.1 mg、0.000113 mol)、およびp-トルエンスルホン酸 (11 mg、0.000064 mol)混合物を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH10でのRP-HPLCにて精製し、所望の生成物をラセミ混合物(遊離の塩)として得た。LCMS (M+H) 428.1.

30

【0534】

実施例321：3-シクロプロピル-3-(4-{5-メトキシ-2-[(3-ニトロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化323】



40

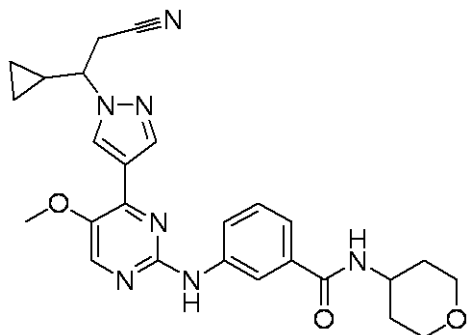
乾燥1,4-ジオキサン(1 mL、0.02 mol)中の3-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル(実施例320、ステップ1から、60 mg、0.0002 mol)、m-ニトロアニリン (40.9 mg、0.000296 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(29 mg、0.00017 mol)混合物の溶液を終夜還流した。該混合物を、アセトニトリルおよび水で希釈し、pH10でのRP-HPLCにて精製して、所望の生成物をラセミ混合

50

物として得た(遊離の塩)。LCMS (M+H) 406.2.

【0535】

実施例323: 3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド
【化324】



10

ステップ1. 3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)安息香酸

乾燥1,4-ジオキサン(5 mL、0.07 mol)中の3-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル(実施例320、ステップ1から、250 mg、0.00082 mol)、3-アミノ安息香酸(169 mg、0.00123 mol)、およびp-トルエンスルホン酸(120 mg、0.00070 mol)混合物を終夜還流して、次いで室温へ冷却した。該不溶性物質を濾去した。該濾液を、蒸発乾固させて、粗生成物(330 mg、99.14%)を得た。LCMS (M+H) 405.3.

20

【0536】

ステップ2. 3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

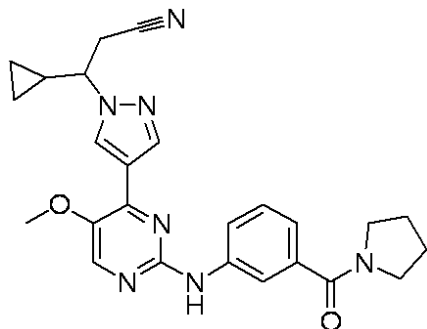
N,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL、0.006 mol)中の3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)安息香酸(30 mg、0.00007 mol)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(7.5 mg、0.000074 mol)およびペンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(39 mg、0.000089 mol)混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(31 μ L、0.00018 mol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、水でクエンチし、HPLCで精製して、所望の生成物をジアステレオマー混合物(遊離の塩)として得た。LCMS (M+H) 488.2.

30

【0537】

実施例324: 3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

【化325】



40

この化合物を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりにピロリジンを用いる実施例323に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 458.3.

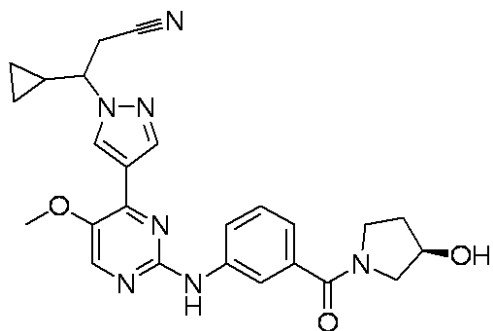
【0538】

実施例325: 3-シクロプロピル-3-(4-{2-[(3-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]

50

カルボニル}フェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化326】



10

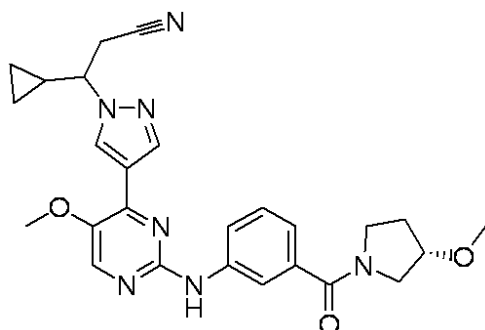
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3R)-3-ピロリジノールを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 474.3.

【0539】

実施例326: 3-シクロプロピル-3-(4-{5-メトキシ-2-[(3-{[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化327】

20

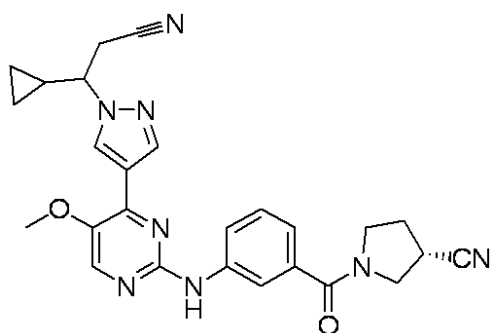


テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3S)-3-メトキシピロリジンハイドロクロライドを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.3.

【0540】

実施例327: (3S)-1-[3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピロリジン-3-カルボニトリル

【化328】



40

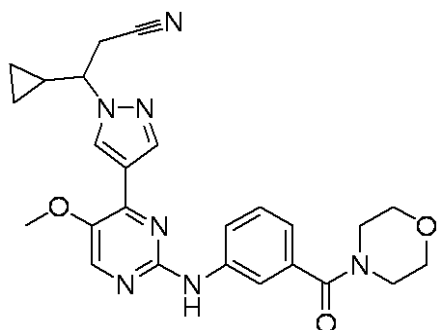
この化合物を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3S)-3-シアノピロリジンを用いて実施例323に記載した方法に従って、ジアステレオマー混合物として製造した。LCMS (M+H) 483.2.

【0541】

実施例328: 3-シクロプロピル-3-[4-(5-メトキシ-2-{[3-(モルホリン-4-イルカルボニ

50

ル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル
【化329】



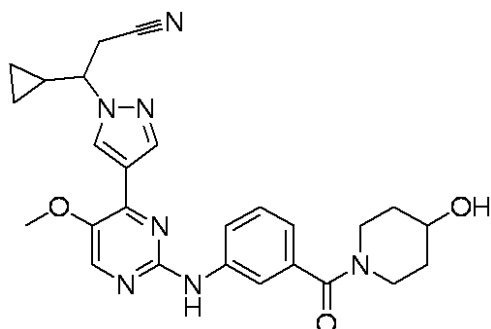
10

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりにモルホリンを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 474.3.

【0542】

実施例329: 3-シクロプロピル-3-{4-[2-({3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)-5-メトキシピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンニトリル

【化330】



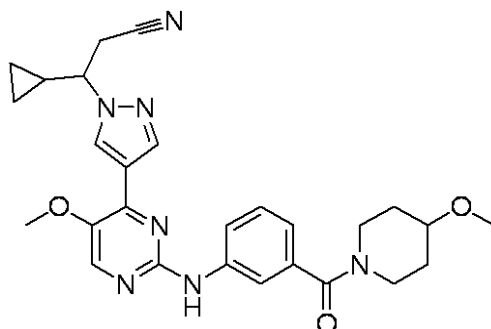
20

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 488.3.

【0543】

実施例330: 3-シクロプロピル-3-{4-[5-メトキシ-2-({3-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}プロパンニトリル

【化331】



40

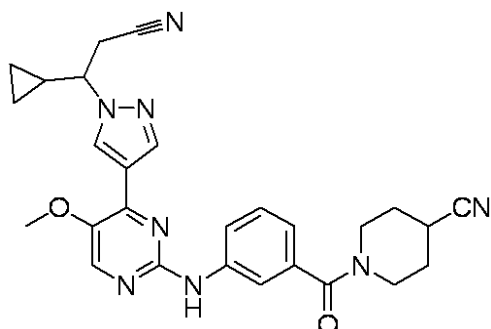
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-メトキシピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 502.3.

【0544】

実施例331: 1-[3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)ベンゾイル]ピペリジン-4-カルボニトリル

50

【化 3 3 2】



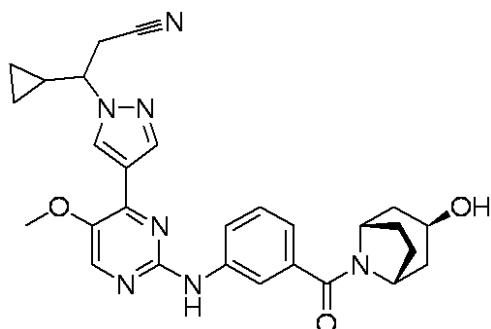
10

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに4-シアノピペリジンハイドロクロライドを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 497.2.

【 0 5 4 5】

実施例332 : 3-シクロプロピル-3-(4-{2-[(3-{[(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-8-イル]カルボニル}フェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル

【化 3 3 3】



20

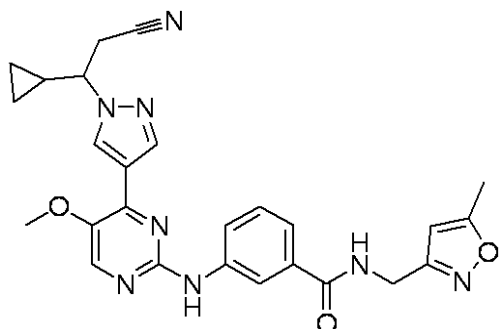
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オールハイドロクロライドを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 514.1.

30

【 0 5 4 6】

実施例333 : 3-({4-[1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-メトキシピリミジン-2-イル}アミノ)-N-[(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル]ベンズアミド

【化 3 3 4】



40

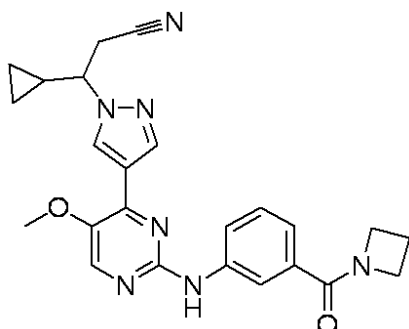
この化合物を、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりに5-メチル-3-イソオキサゾールメタンアミンを用いる実施例323に記載した方法に従ってラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 499.1.

【 0 5 4 7】

実施例334 : 3-[4-(2-{[3-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シクロプロピルプロパンニトリル

50

【化 3 3 5】

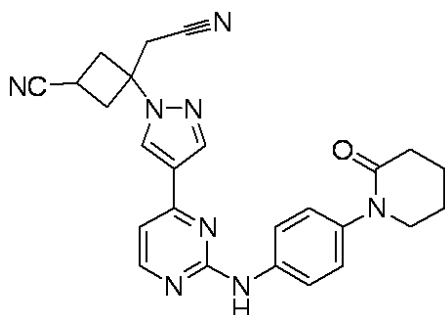


テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの代わりにアゼチジンハイドロクロライドを用いる実施例323に記載した方法に従って、この化合物をラセミ混合物として製造した。LCMS (M+H) 444.1.

【 0 5 4 8】

実施例336：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-オキソピペリジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 3 6】

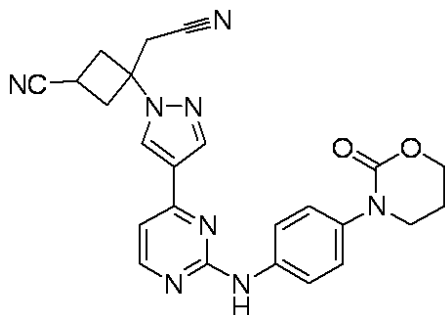


標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに1-(4-アミノフェニル)-2-ピペリジノンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.315分、LCMS (M+H) 453.3. 第二ピークの保持時間1.340、LCMS (M+H) 453.3.

【 0 5 4 9】

実施例337：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 3 7】

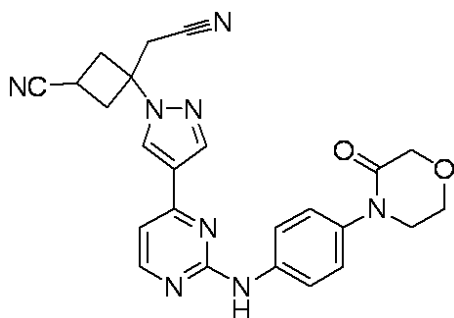


標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに3-(4-アミノフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.196分、LCMS (M+H) 455.2. 第二ピークの保持時間1.231、LCMS (M+H) 455.2.

【 0 5 5 0】

実施例338：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(3-オキソモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 3 8】



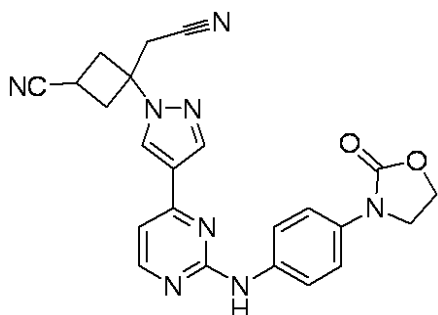
10

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)-3-モルホリノンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.205分、LCMS (M+H) 455.3。第二ピークの保持時間1.238、LCMS (M+H) 455.3。

【0 5 5 1】

実施例339：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 3 9】



20

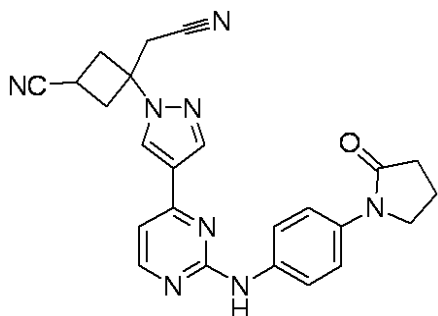
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに3-(4-アミノフェニル)-2-オキサゾリジノンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.271分、LCMS (M+H) 441.1。第二ピークの保持時間1.294分、LCMS (M+H) 441.1。

30

【0 5 5 2】

実施例340：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化 3 4 0】



40

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに1-(4-アミノフェニル)-2-ピロリジノンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.434分、LCMS (M+H) 439.4。第二ピークの保持時間1.467、LCMS (M+H) 439.4。

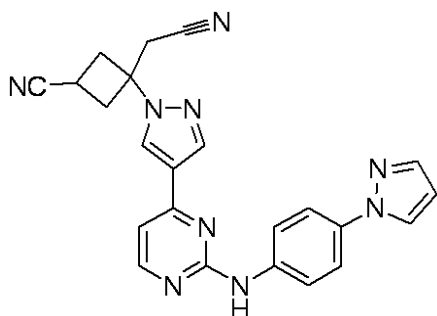
【0 5 5 3】

実施例341：3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

50

ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化341】



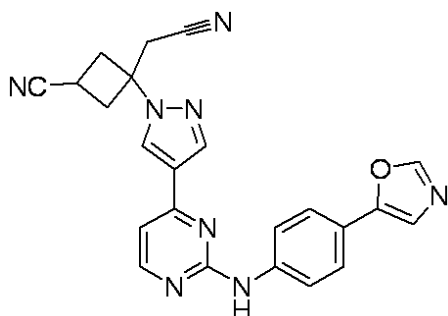
10

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(1H-ピラゾール-1-イル)アニリンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.683分、LCMS (M+H) 422.4. 第二ピークの保持時間1.718 分、LCMS (M+H) 422.4.

【0554】

実施例342: 3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{4-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化342】



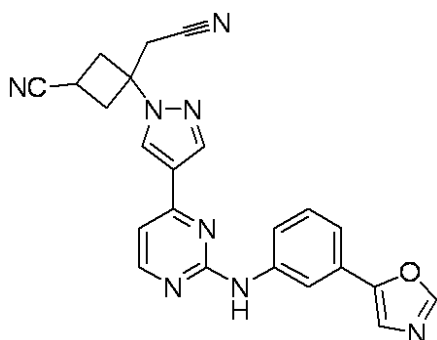
20

標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.592分、LCMS (M+H) 423.4. 第二ピークの保持時間1.720分、LCMS (M+H) 423.3.

【0555】

実施例343: 3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【化343】



40

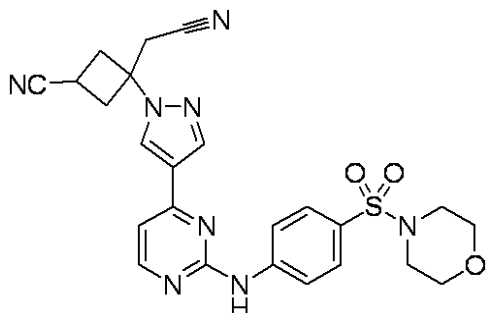
標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに3-(5-オキサゾリル)-ベンゼンアミンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.670分、LCMS (M+H) 423.4. 第二ピークの保持時間1.703分、LCMS (M+H) 423.3.

50

【 0 5 5 6 】

実施例344 : 3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

【 化 3 4 4 】



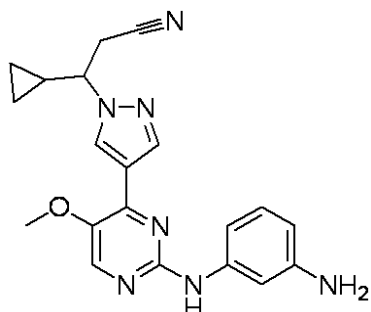
10

標題の化合物のシスおよびトランスアイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに4-(4-モルホリニルスルホニル)-ベンゼンアミンを用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.747分、LCMS (M+H) 505.3. 第二ピークの保持時間1.782分、LCMS (M+H) 505.3.

【 0 5 5 7 】

実施例345 : 3-(4-{2-[(3-アミノフェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル

【 化 3 4 5 】



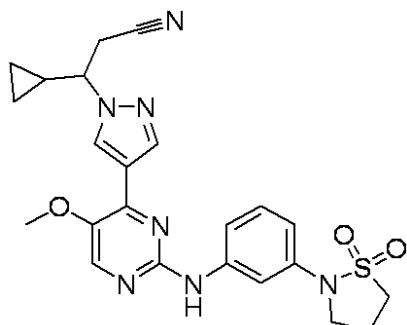
30

MeOH(2 mL)中の3-シクロプロピル-3-(4-{5-メトキシ-2-[(3-ニトロフェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(実施例321から、0.010 g、0.000025 mol)混合物を、水素のバルーン圧下で2時間10%Pd/C存在下で水素化した。触媒を濾去した後、該濾液を蒸発乾固させて、ラセミ混合物として所望の生成物を得た(8 mg、86.39%)。LCMS (M+H) 376.1.

【 0 5 5 8 】

実施例346 : 3-シクロプロピル-3-[4-(2-{[3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]アミノ}-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

【 化 3 4 6 】



40

ステップ 1 . 3-クロロ-N-(3-(4-(1-(2-シアノ-1-シクロプロピルエチル)-1H-ピラゾール

50

ル-4-イル)-5-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
1,4-ジオキサン(0.1 mL、0.002 mol)中の3-(4-{2-[(3-アミノフェニル)アミノ]-5-メトキシピリミジン-4-イル}-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロプロピルプロパンニトリル(実施例345に従って製造、8.0 mg、0.000021 mol)混合物に、トリエチルアミン(0.02 mL、0.0001 mol)に続いて3-クロロプロパン-1-スルホニルクロライド(0.0039 mL、0.000032 mol)を添加した。該反応を、室温にて1時間攪拌して、1N HClを用いてクエンチした。該混合物をEtOAcで抽出し、該有機層を分配した。併せた有機層を、塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させ、乾燥させて、所望のスルホニル化された中間体を得る。

【0559】

ステップ2. 3-シクロプロピル-3-[4-(2-{[3-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル)フェニル]アミノ}-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル

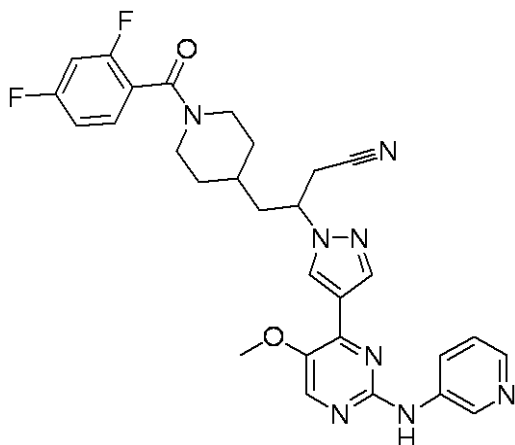
10

上記した該粗生成物を、N,N-ジメチルホルムアミド(0.066 mL、0.00086 mol)およびトリエチルアミン(0.03 mL、0.0002 mol)に溶解させた。該反応混合物を80 °Cで終夜加熱した。室温まで冷却した後、該混合物をエバポレートして、乾燥させた。該残留物は、pH10にてRP-HPLCで精製し、所望の生成物をラセミ混合物(遊離の塩)として得た。LCMS (M+H) 480.3.

【0560】

実施例347: 4-[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-3-{4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ブタンニトリル
【化347】

20



30

ステップ1. tert-ブチル 4-{2-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シアノプロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン(40 mL、0.5 mol)中の2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(0.967 g、0.00540 mol)およびtert-ブチル 4-{3-シアノ-2-[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)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例1のステップ3から、2.00 g、0.00450 mol)混合物に、水(8.99 mL、0.499 mol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.4 g、0.0003 mol)中の1M溶液の炭酸ナトリウム(0.954 g、0.00900 mol)を添加した。該反応混合物を、100 °Cで終夜加熱した。室温に冷却した後、該混合物をEtOAcで希釈して、水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、濃縮した。該残留物を、ヘキサン中0-80%EtOAcにより溶出するシリカゲルで精製し、所望の生成物(1.59 g、76.64%)を得た。LCMS (M+Na) 483.4.

40

【0561】

ステップ2. 3-(4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

tert-ブチル 4-{2-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-シアノプロピル}ピペリジン-1-カルボキシレート(0.030 g、0.000065 mol)およびTFA(0.5mL)の混合物を、室温にて1時間攪拌した。蒸発乾固させた後に、該残留物を、直

50

接次のステップに用いた。

【 0 5 6 2 】

ステップ3. 3-(4-(2-クロロ-5-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ブタンニトリル

上記したTFA塩の混合物および塩化メチレン(0.5 mL、0.008 mol)混合物に、2,4-ジフルオロベンゾイルクロライド(9.99 μ L、0.0000814 mol)に続いてトリエチルアミン(0.027 mL、0.00020 mol)を添加した。該反応混合物を、室温にて1時間攪拌し、重炭酸ナトリウム水溶液を用いてクエンチし、EtOAcで抽出した。併せた有機層を、水、塩水で洗浄して、MgSO₄で乾燥させ、蒸発乾固させた。該残留物を、さらなる精製なしに次のステップに使用した。LCMS (M+H) 501.3.

10

【 0 5 6 3 】

ステップ4. 4-[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]-3-{4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}ブタンニトリル

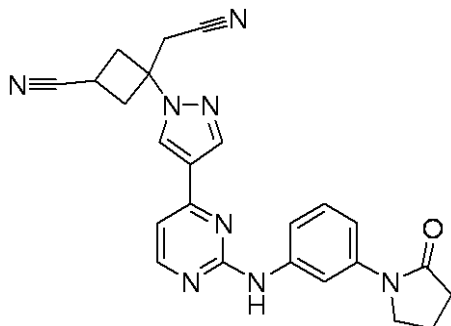
該粗アミド(ステップ3から)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.0105 g、0.0000553 mol)および2-ピリジンアミン(0.00919 g、0.0000976 mol)を、ジオキサン(0.5 mL)に溶解し、100 °Cで5時間加熱した。該反応混合物を、pH2にてRP-HPLCに重層し、TFA塩としての所望の生成物の該ラセミ混合物を得る。LCMS (M+H) 559.4.

【 0 5 6 4 】

実施例348 : 3-(シアノメチル)-3-[4-(2-{{3-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル}アミノ}ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブタンカルボニトリル

20

【 化 3 4 8 】



30

標題の化合物のシスおよびトランス-アイソマーを、ステップ5において4-モルホリン-4-イルアニリンの代わりに 1-(3-アミノフェニル)-2-ピロリジノン(Matrix Scientificから)を用いる実施例248に記載した方法に従って製造した。第一ピークの保持時間1.526分、LCMS (M+H) 439.3. 第二ピークの保持時間1.575分、LCMS (M+H) 439.3.

【 0 5 6 5 】

選択した実施例についてのNMRデータに関する表：

【表 1 - 1】

実施例	¹ H NMR (400 MHz) δ (ppm)
5 (CD ₃ OD)	8.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.28 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, m), 7.23 (3H, m), 7.06 (2H, m), 4.85 (1H, m), 4.58 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.48 (1H, m), 3.45 (4H, m), 3.08 (3H, m), 2.77 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.34~1.20 (4H, m).
24 (CD ₃ OD)	8.58 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, m), 7.25 (3H, m), 4.54 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.37 (4H, m), 3.22 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.76 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.63 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.13 (1H, m), 1.98 (1H, d, J = 12.8), 1.42~1.33 (2H, m), 1.27 (1H, m).
25 (CD ₃ OD)	8.54 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.74 (2H, m), 7.65 (1H, m), 7.59 (4H, m), 7.22 (3H, m), 4.48 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.84 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.15 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.22 (1H, m).
29 (CD ₃ OD)	8.61 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.21 (1H, s), 7.57 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.98 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.67 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.10 (6H, m), 3.01 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.85 (2H, d, J = 14.8 Hz), 2.39 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.00 (2H, m), 0.93 (2H, m).
35 (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (3H, m), 4.46 (1H, dt, J = 4.0 and 10.0 Hz), 3.91 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.22~3.08 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.74~1.53 (4H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (1H, m).
42 (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22 (3H, m), 4.84 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.70 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.35 (4H, m), 3.08 (2H, m), 2.95 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.69 (1H, dt, J = 2.4 and 12.0 Hz), 2.16 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.72~1.17 (4H, m).
55 (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.83 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.53 (4H, m), 3.06 (2H, m), 2.33 (2H, t, J = 12.4 Hz), 2.11 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.30 (2H, m), 1.00 (1H, m).
93 (CD ₃ OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.93 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.38 (4H, m), 2.65 (1H, m), 1.10 (4H, m).
94 (CD ₃ OD)	8.85 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.00 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.92 (4H, m), 3.41 (1H, m), 3.36 (4H, m), 3.21 (1H, m), 3.16 (2H, s), 2.84 (2H, m), 2.23 (2H, m).
101 (CD ₃ OD)	8.60 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.68 (2H, m), 7.31 (2H, m), 4.47 (1H, dt, J = 3.2 and 9.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.95 (4H, m), 3.41 (4H, m), 3.22~3.07 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.73~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
122 (CD ₃ OD)	8.46 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 4.4 and 10.4 Hz), 3.59 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.99 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.45~1.23 (4H, m).
124 (CD ₃ OD)	8.45 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, dd, J = 2.0 and 7.2 Hz), 7.41 (2H, dd, J = 2.0 and 7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.43 (1H, dt, J = 10.0 and 1.1 Hz), 4.17 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74~1.23 (9H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 2】

132 (CD ₃ OD)	8.58 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.30 (2H, m), 8.21 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, m), 4.47 (1H, m), 4.03 (3H, s), 3.16 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.92~1.22 (8H, m).
171 (CD ₃ OD)	8.57 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (3H, m), 4.65 (1H, m), 3.92 (4H, m), 3.34 (4H, m), 3.03 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.94~1.81 (5H, m).
177 (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.96 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.34 (4H, t, J = 5.2 Hz), 3.27 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.48 (1H, m).
212 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.81 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.73 (1H, s), 4.67 (1H, m), 3.91 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.33 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.10 (2H, s), 2.79 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.18~2.06 (4H, m), 1.61 (2H, m).
212 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.77 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.57 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 6.2 Hz), 7.21 (2H, m), 5.82 (1H, s), 4.73 (1H, m), 3.90 (4H, br s), 3.21 (4H, br s), 3.09 (2H, s), 2.59 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.08 (4H, m), 1.74 (2H, m).
213 (CD ₃ OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 3.6 and 9.6 Hz), 3.71 (8H, m), 3.22~3.07 (2H, m), 3.51 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.74~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
221 (CD ₃ OD)	8.57 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 and 10.0 Hz), 4.01 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.22~3.07 (3H, m), 2.51 (1H, m), 1.93 (3H, m), 1.74~1.54 (6H, m), 1.38 (2H, m), 1.23 (1H, m).
225 (CD ₃ OD)	8.57 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.27 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.66 (1H, dt, J = 4.0 and 10.0 Hz), 3.91 (1H, m), 3.82 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.22~3.08 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.32 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.73~1.54 (4H, m), 1.39 (2H, m), 1.22 (1H, m).
226 (CD ₃ OD)	8.56 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, dd, J = 1.6 and 8.8 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 1.6 and 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 4.4 and 10.0 Hz), 3.68 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.14 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.12 (2H, m), 1.94 (2H, m), 1.74~1.54 (6H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (1H, m).
227 (CD ₃ OD)	8.53 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (4H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.46 (1H, dt, J = 10.0 and 4.0 Hz), 4.15 (1H, m), 3.59 (1H, br d, J = 12.8 Hz), 3.40 (1H, m), 3.14 (4H, m), 2.89 (3 H, s), 2.51 (1H, m), 2.25 (2H, br d, J = 12.8 Hz), 1.92 (3 H, m), 1.74~1.54 (4 H, m), 1.40 (2H, m), 1.23 (1H, m).
248 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.74 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.17 (3H, m), 3.00 (2H, m).
248 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.77 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.25 (3H, m), 3.92 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.36 (4H, m), 3.18 (2H, m), 2.96 (2H, m).
251 (CD ₃ OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.18 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.26 (4H, m), 1.91 (2H, m), 1.51 (3H, m), 0.83 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.50 (1H, m).
253 (CD ₃ OD)	8.60 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.26 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.95 (1H, m), 3.58 (4H, td, J = 6.8 and 18.8 Hz), 3.27 (2H, m), 1.96 (4H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).

10

20

30

40

【表 1 - 3】

254 (CD ₃ OD)	8.60(1H, s), 8.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.85 (1H, m), 4.12 (1H, m), 3.98 (3H, m), 3.53 (2H, m), 3.26 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.51 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
255 (CD ₃ OD)	8.67 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.44 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, J = 9.2 Hz), 3.70 (8H, m), 3.57 (2H, s), 3.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.4 Hz).
258 (CD ₃ OD)	8.67 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 7.86 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.58 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.98 (2H, m), 1.92 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).
259 (CD ₃ OD)	8.67 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.27 (1H, s), 7.85 (4H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.27 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.00 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.34~3.13 (6H, m), 1.90 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.29 (2H, m).
260 (CD ₃ OD)	8.49 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.88 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.94 (1H, m), 3.70 (8H, m), 3.26 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.84 (1H, m), 0.66 (1H, m), 0.57 (1H, m), 0.49 (1H, m).
263 (CD ₃ OD)	8.48 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.0 (1H, br s), 3.94 (1H, m), 3.75 (1H, br s), 3.53 (1H, m), 3.42 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.26 (2H, m), 1.92 (2H, br s), 1.59 (2H, br s), 1.49 (1H, m), 1.29 (1H, d, J = 6.8 Hz), 0.83 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.56 (1H, m), 0.49 (1H, m).
265 (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.60 (2H, m), 7.63 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.97 (1H, m), 3.68 (4H, m), 3.55 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.27 (2H, m), 2.18~1.98 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.85 (1H, m), 0.65 (1H, m), 0.58 (1H, m), 0.49 (1H, m).
266 (DMSO-d ₆)	9.80 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.23 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 30.4 and 3.2 Hz), 4.26 (1H, br d, J = 30.6 Hz), 4.03 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 1.90 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.39 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.43 (1H, m).
276 (CD ₃ OD)	8.71 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.29 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.60 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.94~3.70 (5H, m), 3.58 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.2 Hz).
277 (CD ₃ OD)	8.74 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.30 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59 (2H, d, J = 9.6 Hz), 4.26 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.69 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.16 (2H, q, J = 7.5 Hz), 2.10 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.6 Hz).
290 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.78~3.52 (3H, m), 3.48 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.35 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.30 (1H, m).
290 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.86 (2H, m), 7.55 (2H, dd, J = 6.8 and 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.80~3.43 (6H, m), 3.94 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.26 (1H, m).
293 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.77 (4H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.39 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 2.83 (4H, m), 2.58 (3H, s).
293 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.73 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (2H, s), 3.34 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.70 (4H, m), 2.49 (3H, s).

10

20

30

40

【表 1 - 4】

295 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.58 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.54~3.35 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.93 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.25 (2H, m).
295 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.51 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.32 (2H, m), 3.25 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.26 (2H, m).
296 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.75~3.56 (3H, m), 3.47 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.18 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.22 (2H, m).
296 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.72~3.45 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.27 (2H, s), 2.95 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.25 (1H, m).
297 1 st アイソマー (CD ₃ OD)	8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.93~3.73 (4H, m), 3.50~3.43 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.19 (2H, m), 2.97 (2H, m), 1.25 (2H, m).
297 2 nd アイソマー (CD ₃ OD)	8.63 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 7.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.81 (3H, m), 3.47 (2H, m), 3.38 (2H, s), 3.36 (1H, m), 3.26 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.27 (2H, m).
308 (DMSO-d ₆)	9.24 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.14 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.47 (1H, m), 3.81 (1H, dd, J = 11.6 and 3.2 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 11.6 and 3.2 Hz), 3.67 (4H, m), 3.28 (1H, m), 3.23~3.06 (4H, m), 2.97 (4H, m), 2.01 (1H, m), 1.62 (1H, m), 1.17 (2H, m), 0.82 (1H, br d, J = 12.4 Hz).
309 (DMSO-d ₆)	9.78 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.41 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.50 (1H, m), 3.93 (1H, m), 3.82 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 and 5.8 Hz), 3.31 (2H, m), 3.24~3.07 (5H, m), 2.03 (1H, m), 1.67 (3H, m), 1.51 (2H, qd, J = 13.2 and 4.8 Hz), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.4 Hz).
310 (DMSO-d ₆)	9.75 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 16.2 and 2.8 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.6 and 2.8 Hz), 3.40 (4H, m), 3.24~3.07 (4H, m), 2.03 (1H, m), 1.77 (4H, m), 1.63 (1H, br d, J = 12.0 Hz), 1.18 (2H, m), 0.88~0.82 (2H, m).
312 (DMSO-d ₆)	9.74 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.49 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J = 11.2 and 2.4 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2 and 2.4 Hz), 3.67 (2H, m), 3.23~3.07 (7H, m), 2.03 (1H, m), 1.64 (3H, m), 1.27 (2H, m), 1.18 (2H, m), 0.83 (1H, br d, J = 12.0 Hz).
336 1 st アイソマー (DMSO-d ₆)	9.62 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.24 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (3H, m), 3.55 (3H, m), 3.33 (2H, s), 3.08 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.82 (4H, m).
336 2 nd アイソマー (DMSO-d ₆)	9.56 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.20 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10 (3H, m), 3.49 (3H, m), 3.40 (2H, s), 3.10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.30 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.78 (4H, m).
347 (DMSO-d ₆)	9.31 (1H, t, J = 2.0 Hz), 9.24 (1H, dd, J = 6.0 and 1.2 Hz), 8.92 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.81 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.89 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.41 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 4.92 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.34 (1H, m), 4.18 (3H, s), 3.28 (1H, m), 3.16 (2H, m), 2.89 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.06 (2H, m).
348	9.61 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.80 (1H, m), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 7.24 (2H,

10

20

30

40

【表 1 - 5】

1 st アイソマー (DMSO-d ₆)	m), 7.18 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.85 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 8.8 and 8.8 Hz), 3.33 (2H, s), 3.14 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.07 (2H, m).
348 2 nd アイソマー (DMSO-d ₆)	9.56 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.77 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.30 (1H, s), 7.19 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.80 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.49 (1H, m), 3.27 (2H, s), 3.16 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.02 (2H, m).

【 0 5 6 6 】

実施例 A: インビトロ JAK キナーゼアッセイ

本明細書に記載する化合物をPark et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104に記載の以下のインビトロアッセイにしたがってJAK標的の阻害活性について試験した。N末端Hisタグを備えたヒトJAK1 (a.a. 837-1142)、JAK2 (a.a. 828-1132)およびJAK3 (a.a. 781-1124) の触媒ドメインを昆虫細胞中でバキュロウイルスを用いて発現させて精製した。JAK1、JAK2またはJAK3の触媒活性をビオチン化ペプチドのリン酸化を測定することによりアッセイした。リン酸化されたペプチドをホモジニアス時間分解蛍光法(HTRF)によって検出した。化合物のIC₅₀を100 mM NaCl、5 mM DTT、および0.1 mg/ml (0.01%) BSAを含む50 mM トリス (pH 7.8)バッファー中に酵素、ATPおよび500 nM ペプチドを含む反応系で各キナーゼについて測定した。反応中のATP濃度はJAK1については 90 μM、JAK2については30 μM、JAK3については3 μMであった。反応を室温で1時間行い、次いでアッセイバッファー(Perkin Elmer, Boston, MA)中の20 μL 45 mM EDTA、300 nM SA-APC、6 nM Eu-Py20を用いて停止させた。ユーロピウム標識抗体に対する結合は40分間行い、HTRFシグナルをFusionプレートリーダー (Perkin Elmer, Boston, MA)で測定した。上記いずれかのJAK 標的についてのIC₅₀が100 μM以下である化合物を活性であるとみなした。

【 0 5 6 7 】

JAKキナーゼアッセイについてのIC₅₀の表:

【表 2 - 1】

実施例	JAK-2 IC ₅₀ (nM)	17	<100	33	<100	49	<100
1	<100	18	<100	34	<100	50	<100
2	<100	19	<100	35	<100	51	<100
3	<100	20	<100	36	<100	52	<100
4	<100	21	<100	37	<100	53	<100
5	<100	22	<100	38	<100	54	<100
6	<100	23	<100	39	<100	55	<100
7	<100	24	<100	40	<100	56	<100
8	<100	25	<100	41	<100	57	<100
11	<100	26	<100	42	<100	58	<100
12	<100	27	<100	43	<100	59	<100
13	<100	28	<100	44	<100	60	<100
14	<100	29	<100	45	<100	61	<100
15	<100	30	<100	46	<100	62	<100
16	<100	31	<100	47	<100	63	<100
		32	<100	48	<100	64	<100

【表 2 - 2】

65	<100	114	<100	163	<100	213	<100
66	<100	115	<100	164	<100	214	<100
67	<100	116	<100	165	<100	215	<100
68	<100	117	<100	166	<100	216	<100
69	<100	118	<100	167	<100	217	<100
70	<100	119	-	168	<100	218	<100
71	<100	120	<100	169	-	219	<100
72	<100	121	<100	170	-	220	<100
73	<100	122	<100	171	<100	221	<100
74	<100	123	<100	172	-	222	<100
75	<100	124	<100	173	<100	223	<100
76	<100	125	<100	174	<100	224	<100
77	<100	126	<100	175	<100	225	<100
78	<100	127	<100	176	<100	226	<100
79	<100	128	<100	177	<100	227	<100
80	<100	129	<100	178	<100	228	<100
81	<100	130	<100	179	<100	229	<100
82	<100	131	<100	180	<100	230	<100
83	<100	132	<100	181	<100	231	<100
84	<100	133	<100	182	<100	232	<100
85	<100	134	<100	183	<100	233	<100
86	<100	135	<100	184	<100	234	<100
87	<100	136	<100	185	<100	235	<100
88	<100	137	<100	186	<100	236	<100
89	<100	138	<100	187	<100	237	<100
90	<100	139	<100	188	<100	238	<100
91	<100	140	<100	189	<100	239	<100
92	>100	141	<100	190	<100	240	<100
93	<100	142	<100	191	-	241	<100
94	<100	143	<100	192	<100	242	<100
95	<100	144	<100	193	<100	243	<100
96	<100	145	<100	194	<100	244	<100
97	<100	146	<100	195	<100	245	<100
98	<100	147	<100	196	<100	246	<100
99	<100	148	<100	197	<100	247	<100
100	-	149	<100	199	<100	248	<100
101	<100	150	<100	200	<100	249	-
102	<100	151	<100	201	<100	250	-
103	<100	152	<100	202	<100	251	<100
104	<100	153	<100	203	<100	252	<100
105	<100	154	<100	204	<100	253	<100
106	<100	155	<100	205	<100	254	<100
107	<100	156	<100	206	<100	255	<100
108	<100	157	<100	207	<100	256	<100
109	<100	158	<100	208	<100	257	<100
110	<100	159	<100	209	<100	258	<100
111	<100	160	<100	210	<100	259	<100
112	<100	161	<100	211	<100	260	<100
113	<100	162	<100	212	<100	261	<100

10

20

30

40

【表 2 - 3】

262	<100	284	<100	306	<100	329	<100
263	<100	285	-	307	<100	330	<100
264	<100	286	-	308	<100	331	<100
265	<100	287	<100	309	<100	332	<100
266	<100	288	<100	310	<100	333	<100
267	<100	289	<100	311	<100	334	<100
268	<100	290	<100	312	<100	336	<100
269	<100	291	<100	313	<100	337	<100
270	<100	292	<100	314	<100	338	<100
271	<100	293	<100	315	<100	339	<100
272	<100	294	<100	316	<100	340	<100
273	<100	295	<100	317	<100	341	<100
274	<100	296	<100	318	<100	342	<100
275	<100	297	<100	319	<100	343	<100
276	<100	298	<100	320	<100	344	<100
277	<100	299	<100	321	<100	345	-
278	<100	300	<100	323	<100	346	<100
279	<100	301	<100	324	<100	347	<100
280	<100	302	<100	325	<100	348	<100
281	<100	303	<100	326	<100		
282	<100	304	<100	327	<100		
283	<100	305	<100	328	<100		

10

【0568】

実施例 B：細胞アッセイ

本明細書に記載の 1 以上の化合物を JAK 標的の阻害活性について少なくとも 1 つの以下の細胞アッセイにしたがって試験した。

【0569】

増殖について、サイトカインに依存する癌細胞株、即ち JAK /STAT シグナル伝達に依存する癌細胞株を、6000 細胞/ウェル (96 ウェルプレート形式) で RPMI 1640、10% FBS、および 1 nG/mL の適当なサイトカインにおけるウェルあたりに播いた。化合物を DMSO/培地 (終濃度 0.2% DMSO) 中で細胞に添加し、37℃、5% CO₂ で 72 時間インキュベートした。細胞生存率に対する化合物の効果を CellTiter-Glo Luminescent-Cell Viability Assay (Promega) を用いて評価し、次いで TopCount (Perkin Elmer、Boston、MA) で定量した。化合物の潜在的なオフターゲット効果を JAK 非駆動細胞株を用いて並行して測定し、アッセイの読み取りは同じであった。JAK 駆動増殖についての選択性に関して IC₅₀ が 10 μM 以下の化合物を活性であるとみなした。すべての実験は二連で行った。

30

【0570】

上記細胞株は、JAK キナーゼまたは潜在的な下流の基質、例えば STAT タンパク質、Akt、Shp2 または Erk のリン酸化に対する化合物の効果を調べるのにも用いることが出来る。これらの実験は一晩のサイトカイン飢餓の後に行うことが出来、次いで化合物 (2 時間以下) とともに短時間ブレインキュベーションし、そしておよそ 1 時間以下サイトカインで刺激する。タンパク質を細胞から抽出し、当業者に周知の技術、例えば、リン酸化タンパク質と全タンパク質とを識別できる抗体を用いるウェスタンブロットティングまたは ELISA により分析する。これらの実験は、腫瘍細胞生存生物学または炎症性疾患のメディエーターに対する化合物の活性を調べるために正常または癌細胞を用いることが出来る。例えば、後者に関しては、サイトカイン、例えば IL-6、IL-12、IL-23、または IFN を用いて JAK 活性化を刺激し、STAT タンパク質のリン酸化を導き、転写プロファイル (アレイまたは qPCR 技術によって評価)、またはタンパク質、例えば IL-17 の生成および/または分泌を導くことが可能である。化合物がこれらサイトカインに媒介される効果を阻害する能力を当業者に周知の技術を用いて測定することが出来る。

40

【0571】

本明細書に記載する化合物は、突然変異体 JAK、例えば、骨髄増殖性障害においてみら

50

れるJAK2V617F 突然変異に対するその効力および活性を評価するために設計された細胞モデルにおいて試験することも出来る。これらの実験では野生型または突然変異体 JAK キナーゼが異所的に発現する血液系列のサイトカイン依存細胞(例えば BaF/3)をしばしば用いる (James, C., et al. Nature 434:1144-1148; Staerk, J., et al. JBC 280:41893-41899)。エンドポイントには、化合物の、細胞生存、増殖、および リン酸化 JAK、STAT、Akt、またはErk タンパク質に対する効果が含まれる。

【 0 5 7 2 】

本明細書に記載する特定の化合物はT-細胞増殖を阻害するその活性について評価され、またすることが出来る。かかるアッセイとしては第二サイトカイン(即ち、JAK) 駆動増殖アッセイおよび免疫抑制または免疫活性化の阻害の簡便化アッセイが考えられる。以下はかかる実験をどのようにして行うことが出来るかの簡単な説明である。末梢血単核細胞(PBMC)をヒト全血サンプルからFicoll Hypaque 分離方法を用いて調製し、T-細胞 (画分 2000) をPBMCから水簾によって得ることが出来る。新たに単離したヒトT-細胞は、培地 (10 % ウシ胎児血清、100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシンを追加したRPMI 1640)中に2 x 10⁶ 細胞/mlの密度で37 °Cで2日間まで維持することが出来る。IL-2 に刺激される細胞増殖分析については、T-細胞をまず、フィトヘマグルチニン (PHA) 終濃度10 μ g/mLにて72時間処理する。PBSで1回洗浄した後、6000 細胞/ウェルを96-ウェルプレートに播き、100 U/mL ヒト IL-2 (ProSpec-Tany TechnoGene; Rehovot, Israel) の存在下で培地中で様々な濃度の化合物で処理する。プレートを37 °Cで72時間インキュベートし、増殖指数を製造業者が推奨するプロトコール(Promega; Madison, WI)にしたがってCell Titer-Glo 発光試薬を用いて評価する。

【 0 5 7 3 】

実施例 C: インビボ抗腫瘍抗力

本明細書に記載する化合物は、免疫低下マウスにおいてヒト腫瘍異種移植モデルにおいて評価することが出来る。例えば、INA-6 形質細胞腫細胞株の腫瘍原性変異体を用いてSCID マウスの皮下に接種することが出来る (Burger, R., et al. Hematol J. 2:42-53, 2001)。腫瘍担持動物を次いで薬剤または媒体処理群に無作為に分け、様々な用量の化合物を通常の経路、例えば、経口、腹腔内、または埋め込み型のポンプを用いる持続注入のいずれかによって投与できる。腫瘍増殖を、カリバスを用いて経時的に追跡する。さらに、腫瘍サンプルを上記(実施例 B)のように分析のために処理の開始から一定時間後に回収し、化合物の、JAK 活性および下流のシグナル伝達経路に対する効果を評価することが出来る。さらに、化合物の選択性を、その他の既知のキナーゼ(例えば、BCR-ABL1)によって駆動される異種移植腫瘍モデル、例えばK562 腫瘍モデルを用いて評価することが出来る。

【 0 5 7 4 】

実施例 D: マウス皮膚接触遅延型過敏症応答試験

本明細書に記載する化合物をT細胞誘導性(driven)マウス遅延型過敏症試験モデルにおいてその(JAK標的を阻害する)効力について試験することもできる。マウス皮膚接触遅延型過敏症 (DTH) 応答を臨床接触性皮膚炎およびその他の皮膚のT-リンパ球媒介性免疫障害、例えば、乾癬の有効モデルとみなす(Immunol Today. 1998 Jan;19(1):37-44)。マウスDTHは乾癬の複数の特徴を有し、例えば、免疫浸潤物(infiltrate)、炎症性サイトカインの随伴上昇、および ケラチノサイト過剰増殖が挙げられる。さらに、臨床において乾癬の治療に有効である多くのクラスの薬剤はまた、マウスにおけるDTH応答の有効な阻害剤である(Agents Actions. 1993 Jan;38(1-2):116-21)。

【 0 5 7 5 】

0および1日目に、Balb/c マウスを剪毛した腹部への抗原2,4,ジニトロ-フルオロベンゼン (DNFB)の局所塗布により感作させる。5日目に、技術者用マイクロメーターを用いて耳の厚さを測定する。この測定を記録し、ベースラインとして用いる。動物の両方の耳をDNFB合計20 μ L (10 μ Lを内側耳介、10 μ Lを外側耳介) 0.2%濃度の局所塗布により攻撃する。攻撃の24~72時間後、耳を再び測定する。被験化合物による処理は、感作および攻撃相(-1~7日目)にわたって、または攻撃相の前およびその間にわたって(4日目~7日目の通

常午後)施した。被験化合物での(様々な濃度での)処理は全身的または局所的投与とした(耳に対する処理の局所塗布)。被験化合物の有効性は無処理の状態と比較しての耳の膨潤の低下によって示す。20%以上の低下をもたらす化合物を有効であるとみなした。いくつかの実験では、マウスに攻撃を与えたが感作しなかった(ネガティブコントロール)。

【0576】

被験化合物の(JAK-STAT 経路の活性化を阻害する) 阻害効果は免疫組織化学分析により確認できる。JAK-STAT 経路の活性化は、機能的な転写因子の形成および転位をもたらす。さらに、免疫細胞の流入およびケラチノサイトの増殖の上昇は、耳における特有の発現プロファイル変化をもたらすはずであり、それを調べて定量することが出来る。ホルマリン固定されパラフィン包埋された耳切片(DTH モデルにおいて攻撃相の後に収集)をリン酸化 STAT3 (クローン58E12、Cell Signaling Technologies)と特異的に相互作用する抗体を用いた免疫組織化学分析に供する。マウスの耳を被験化合物、媒体、またはデキサメタゾン(乾癬についての臨床的に有効な処理)で処理するかあるいは比較のためにDTHモデルにおいてまったく処理をしない。被験化合物およびデキサメタゾンは定性的および定量的に類似の転写変化をもたらす得て、被験化合物とデキサメタゾンはともに浸潤細胞の数を減らすことが出来る。被験化合物の全身および局所投与の両方が阻害効果、即ち、浸潤細胞の数の低下および転写変化の阻害をもたらすことが出来る。

【0577】

実施例 E: インビボ抗炎症活性

本明細書に記載する化合物は単回または複合炎症応答を再現するよう設計したげっ歯類または非げっ歯類モデルにおいて評価することが出来、また実際に評価した。例えば、関節炎のげっ歯類モデルは、予防的または治療的に投与された化合物の治療有効性の評価に用いることが出来る。これらのモデルには、これらに限定されないが、マウスまたはラットコラーゲン誘導性関節炎、ラットアジュバント-誘導性関節炎、およびコラーゲン抗体-誘導性関節炎が挙げられる。自己免疫疾患、例えばこれらに限定されないが、多発性硬化症、I型糖尿病、網膜ぶどう膜炎、甲状腺炎、重症筋無力症、免疫グロブリン腎症、心筋炎、気道感作(喘息)、狼瘡、または大腸炎も本明細書に記載する化合物の治療有効性の評価に用いることが出来る。これらのモデルは研究分野でよく確立されており、当業者であれば精通している(Current Protocols in Immunology, Vol 3., Coligan, J.E. et al, Wiley Press.; Methods in Molecular Biology: Vol. 225, Inflammation Protocols, Winyard, P.G. and Willoughby, D.A., Humana Press, 2003.)。

【0578】

実施例 F: ABL1およびT315I 細胞に基づくアッセイ

増殖 および/または 生存についてABL1 キナーゼ 活性に依存する癌 細胞株を、RPMI 1640、および10% FBS中にウェル(96 ウェル プレート形式)あたり3000 細胞にて播種した。化合物をDMSO/培地(終濃度 0.2% DMSO)中に細胞に添加し、72 時間37 °Cで5% CO₂にてインキュベートした。化合物の細胞生存度に対する効果を、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability アッセイ (Promega)、次いで TopCount (Perkin Elmer, Boston, MA) 定量を用いて評価した。ABL1-依存性細胞株には、ABL1 活性に生来依存性のものまたは操作されてABL1 活性に依存性となったものまたは操作されてABL1 活性に依存性となったもの(例えば、BaF/3 細胞)が含まれる。後者は、野生型 ABL1または突然変異体 ABL1 (例えば、T315I ABL1)を用いて化合物の活性がABL1 キナーゼの異なる変異体に対して評価されるように作成することが出来る。化合物の可能性のあるオフターゲット効果は、同じアッセイ 読み取りを有する非-ABL1由来細胞株を用いて並行して測定した。IC₅₀が10 μM以下のJAK に駆動される増殖について選択性を有する化合物を活性であるとみなした。すべての実験は二連またはそれ以上で行った。

【0579】

上記細胞株は、ABL1 および/または ABL1 基質、例えば、STAT タンパク質、Akt、Erk、またはCrklのリン酸化に対する化合物の効果を調べるために用いることも出来る。これらの実験は、多数の因子(例えば、目的のリン-タンパク質の半減期)に応じて様々な期間(

10

20

30

40

50

通常10 分間から4 時間)、化合物と細胞とをインキュベーションすることによって行うことが出来る。次いで、タンパク質を細胞から抽出し、当業者に周知の技術、例えばリン酸化および全タンパク質の間を識別できる抗体を用いるウェスタンブロットティングまたはELISAによって分析する。これらの実験は、癌および正常細胞の両方に対する化合物の活性を調べるために正常または癌細胞を利用することが出来る。

【0580】

これら同じ細胞株を、特有または同じ化合物によるABLおよびJAK キナーゼの両方の阻害の効果を調べるために用いることが出来る。例えば、BCR-ABL1(突然変異体または野生型)を発現するBaF/3 細胞を、ABL1-キナーゼによって駆動される細胞の増殖、生存およびシグナル伝達に対する化合物の影響を評価するために用いることが出来る。しかし、これら同じ細胞がJAK キナーゼを活性化する特定のサイトカイン (例えば、IL-3)の存在下で培養されると、化合物の影響は、ABLおよびJAK キナーゼの両方が腫瘍細胞の生存度および増殖に寄与する細胞において評価されうる。

【0581】

実施例 G: ABL1 およびT315I ABL1 HTRF アッセイ

本明細書に記載する化合物を、以下に記載するようにABL1 キナーゼ (野生型およびT315I 突然変異体)の阻害活性について試験した。ABL1 キナーゼの触媒ドメイン(残基 27からC末端)にN末端 Hisタグ付加し、昆虫細胞においてバキュロウイルスにより発現させて、精製した。これらは精製形態において Upstate Cell Signaling Solutionsから購入した。ABL1および T315I ABL1はp28のリン酸化を触媒する。リン酸化p28は、ホモジニアス時間分解蛍光(Homogeneous Time Resolved Fluorescence)(HTRF)によって検出され得る。化合物のIC₅₀を、以下を含む反応において各キナーゼについて測定した: 50 mM トリス(pH 7.8)、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、5 mM DTT、0.6 mg/mL BSAを含むアッセイバッファー中、1-2 nM ABL1または T315I ABL1、500 nM ペプチド、ABL1については35 μM ATPおよびT315I ABL1については10 μM ATP、2.0% DMSO。反応を室温で1.5時間進行させ、アッセイバッファー中に20 μL のさらなる 50 mM NaCl、0.4 mg/mL BSA、45 mM EDTA、200 nM SA-APC、4 nM Eu-Py20を添加することにより停止させた。プレートを室温で40分間インキュベートし、次いでHTRFをプレートリーダーで測定した。

【0582】

その他のキナーゼアッセイは、市販のキナーゼおよび基質を用いておよび/またはサービス会社、例えば、Invitrogen、Cerep、またはUpstate Biosciencesに問い合わせ同様に実行することが出来る。

【0583】

実施例 H: インビボ 抗腫瘍効力

本明細書に記載の化合物は、免疫適格性または免疫不全マウスにおけるヒト腫瘍異種移植モデルにおいて評価することが出来る。例えば、BCR-ABL1 (野生型または突然変異体)で形質転換されたBaF/3 細胞株の腫瘍原性変異体をBalb/c またはBalb/c nu/nu マウスの皮下または静脈内に接種するために用いることが出来る。腫瘍細胞担持動物を次いで薬物または媒体処理群にランダムに分けることが出来、様々な用量の化合物を、様々な通常の経路、例えば、経口、腹腔内または埋め込みポンプを用いる持続注入等によっても投与することが出来る。腫瘍細胞増殖を、カリパス(皮下接種について)を用いて経時的に追跡し、動物の生存をも追跡することが出来る(静脈内接種について)。さらに、腫瘍細胞サンプルは、キナーゼ活性 (JAK、ABL、またはその他)および下流のシグナル伝達系路に対する化合物の効果を評価するために上記のように分析のための処理の開始の後いずれかの時点で回収することが出来る。さらに、化合物の選択性は、その他の「オフターゲット」キナーゼによって駆動される異種移植腫瘍モデルを用いて評価できる。

【0584】

本明細書に記載したものに加えて本発明の様々な改変が上記記載から当業者に明らかであろう。かかる改変は、添付の請求の範囲内に含まれると意図される。本出願において引用した各参考文献はいずれもその全体を引用により本明細書に含める。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 451/06	(2006.01)	C 0 7 D 451/06	
C 0 7 D 491/18	(2006.01)	C 0 7 D 491/18	
C 0 7 D 498/10	(2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
C 0 7 D 491/10	(2006.01)	C 0 7 D 491/10	
C 0 7 D 471/10	(2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/20	(2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
		A 6 1 P 9/10	

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ユン・ロン・リ

アメリカ合衆国 1 9 3 1 7 ペンシルベニア州チャッツ・フォード、ピン・オーク・ドライブ 1 番

(72)発明者 ウェンキン・ヤオ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、メドウバンク・ロード 7 4 8 番

(72)発明者 ジェイムズ・ディ・ロジャース

アメリカ合衆国 1 9 3 5 0 ペンシルベニア州ランデンバーグ、ヒルサイド・レイン 2 番

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2004-534754(JP,A)
特表2004-518644(JP,A)
国際公開第2007/129195(WO,A1)
国際公開第2004/005282(WO,A1)
国際公開第2007/105058(WO,A1)
CHRISTIAN PILLONEL, PEST MANAGEMENT SCIENCE, 英国, WILY & SONS BOGNOR REGIS., 2005
年 6月13日, V61, P1069-1076

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/14
C07D 403/04~14
C07D 405/14
C07D 409/14
C07D 413/14
C07D 417/14
C07D 451/06
C07D 471/10
C07D 491/10~18
C07D 498/10
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61K 45/00
A61P 1/04
A61P 3/10
A61P 7/00
A61P 9/00~10
A61P 11/00
A61P 13/12
A61P 17/00~06
A61P 19/02
A61P 21/00~04
A61P 25/00
A61P 27/02~14
A61P 29/00
A61P 31/12~20
A61P 35/00~02
A61P 37/06~08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)