(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-502178
(P2024-502178A)
(43)公表日　令和6年1月17日(2024.1.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	143	4C050
A61P 43/00	*(2006.01)*	C07D	487/04	CSP	4C086
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 9/06	*(2006.01)*	A61P	9/04		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/06		

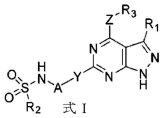
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全268頁）　最終頁に続く

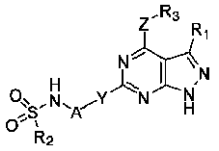
(21)出願番号　特願2023-541702(P2023-541702)
(86)(22)出願日　令和4年1月12日(2022.1.12)
(85)翻訳文提出日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(86)国際出願番号　PCT/CA2022/050038
(87)国際公開番号　WO2022/150911
(87)国際公開日　令和4年7月21日(2022.7.21)
(31)優先権主張番号　63/136,782
(32)優先日　令和3年1月13日(2021.1.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/262,040
(32)優先日　令和3年10月4日(2021.10.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523259570
スリブ セラピューティクス インコーポレイテッド
THRYV THERAPEUTICS INC.
カナダ国 エイチ７ブイ ５ビー７ ケベック州 ラヴァル ブルヴァール カルティエ ウエスト ５００
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(74)代理人　100152489
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＳＧＫ－１を阻害するためのピラゾロ［３，４－Ｄ］ピリミジン－６－イル－スルホンアミド誘導体

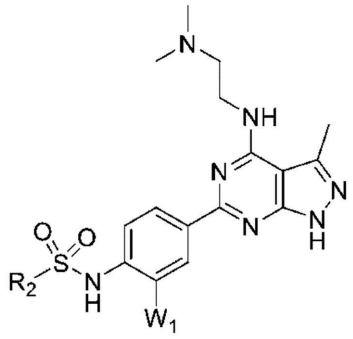
(57)【要約】
式Ｉ：
【化１】




Formula I

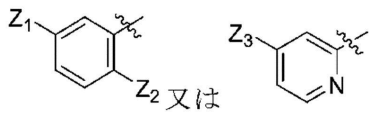
の化合物、及びその薬学的に許容され得る塩が、例えばＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、ステント不全、前立腺癌、てんかん、結腸直腸癌、乳癌、パーキンソン病及びラフォラ病などの状態の処置のためのＳＧＫ－１の阻害剤として提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｖｂ：
【化１】

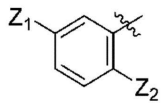


式Ｖｂ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２は、
【化２】

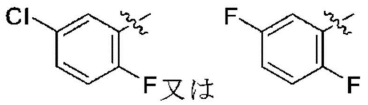


であり；
Ｚ１及びＺ２は、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３は、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１は、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
Ｗ１がＦである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｗ１がＣｌである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ２が
【化３】



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ３、－ＣＮ、ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ２が、

【化４】

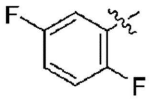


である、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

R_2が

【化５】

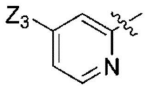


である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

R_2が

【化６】



である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

Z_3が、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

Z_3が、Ｈ、－CH_3、－CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項８又は９に記載の化合物。

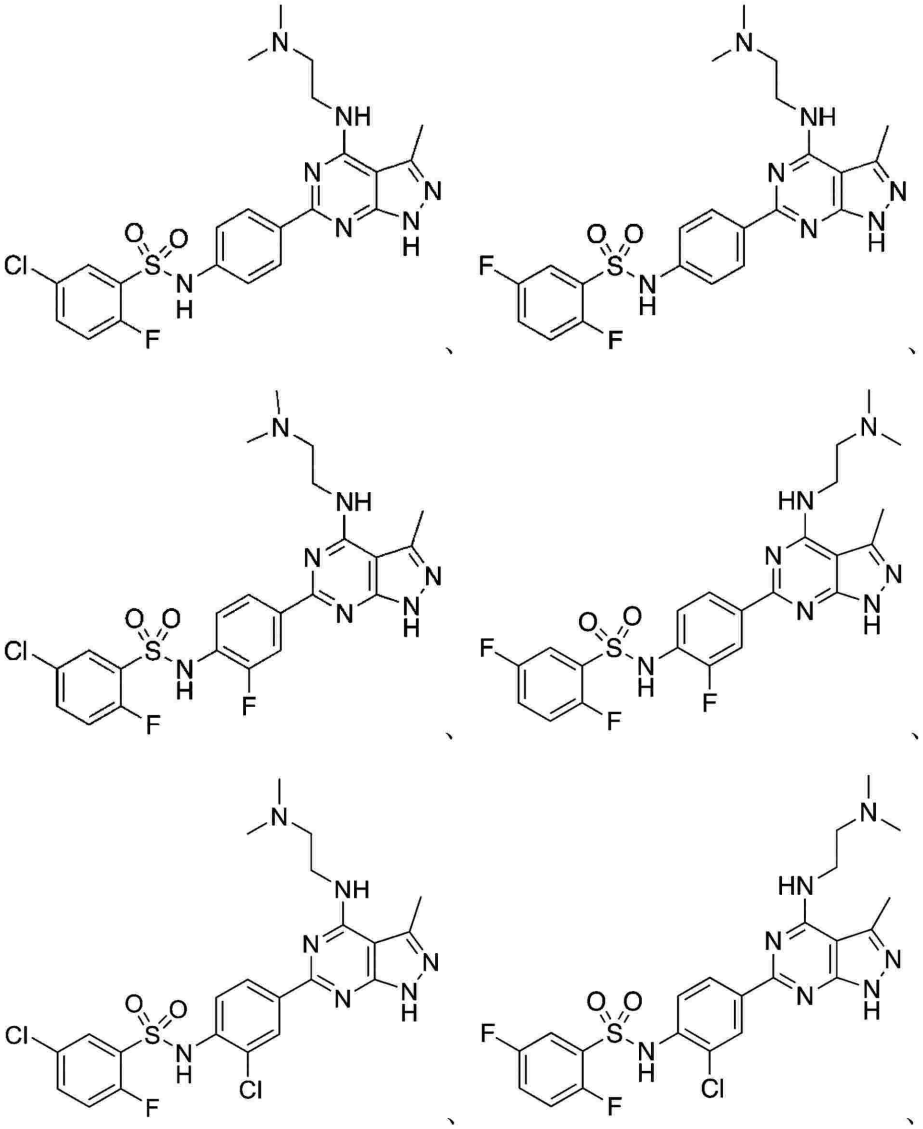
【請求項１１】

Z_3が、－CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項８～１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

前記化合物が、

【化７】

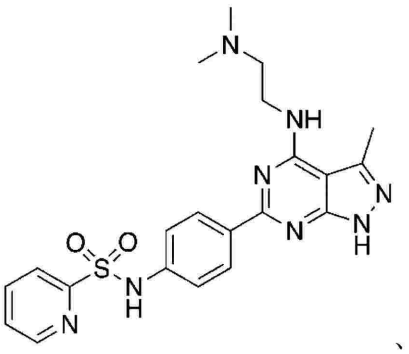
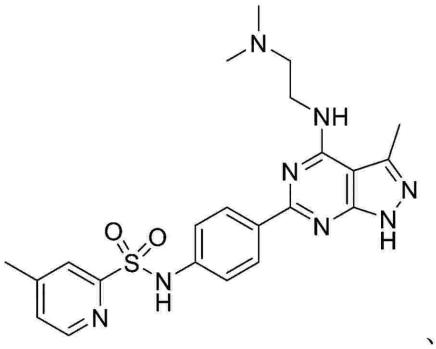
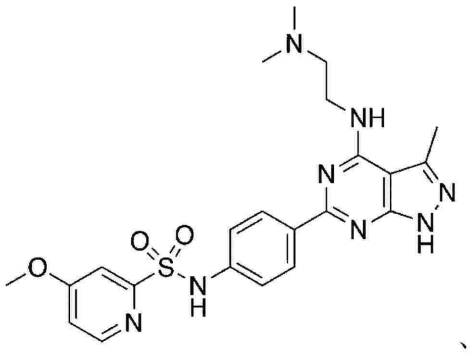
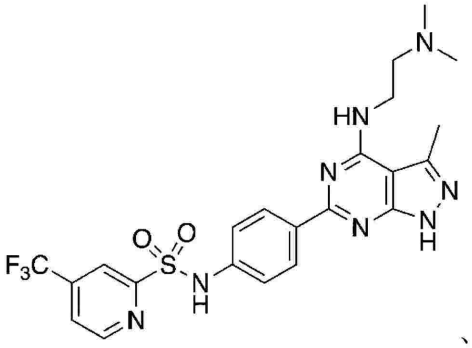
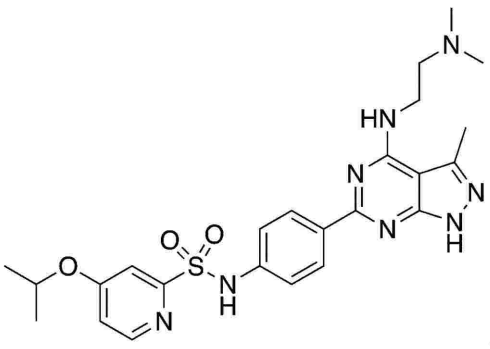
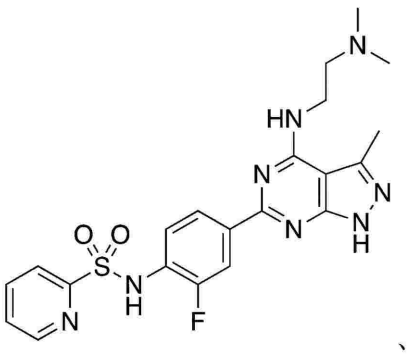
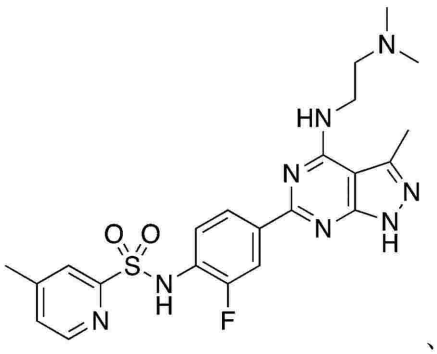
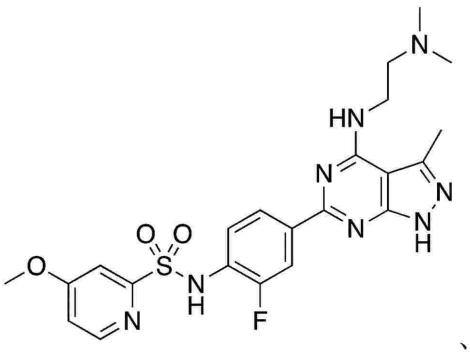


又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項１に記載の化合物。

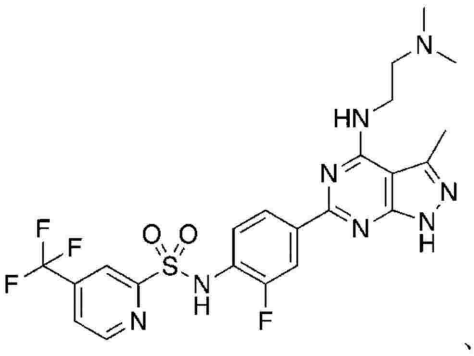
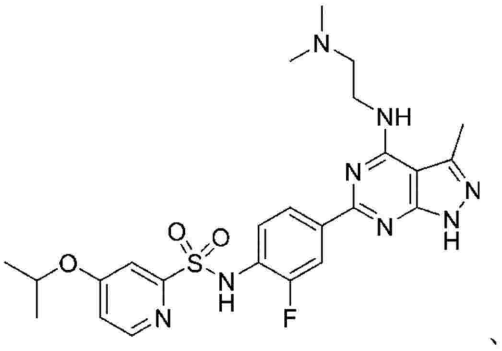
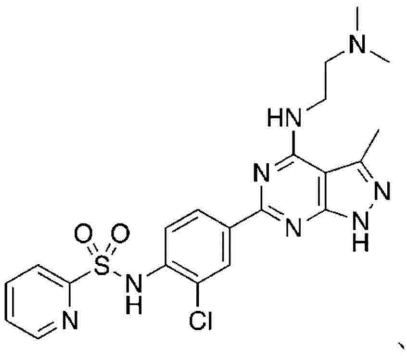
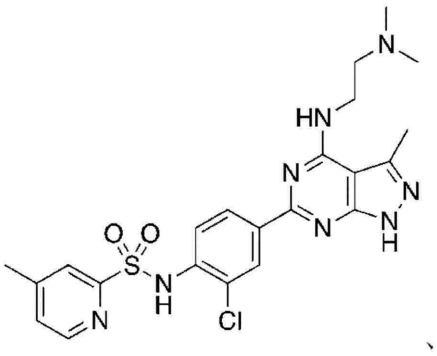
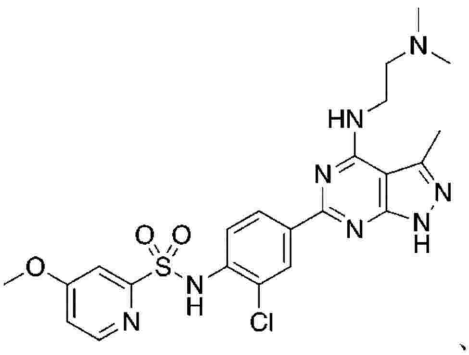
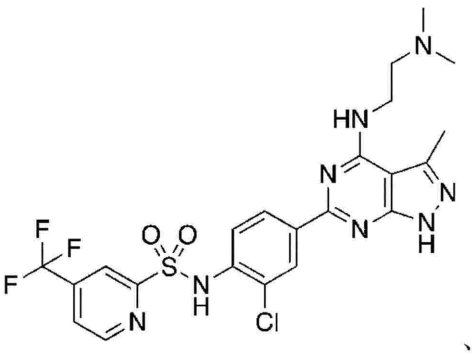
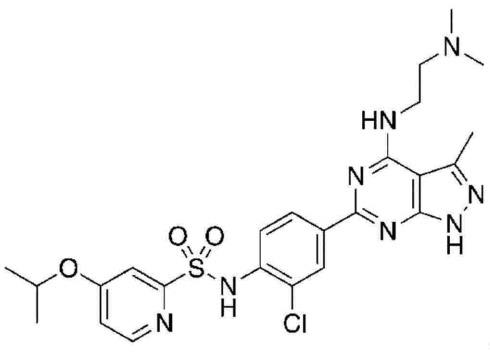
【請求項１３】

前記化合物が、

【化８】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化９】

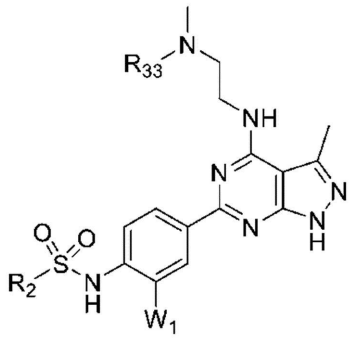

、

、

、

、

、

、

、

又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

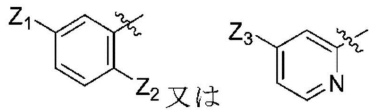
式Ｖ：

【化１０】



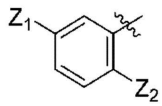
式Ｖ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２が、
【化１１】



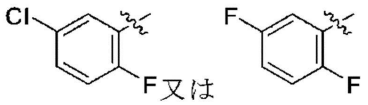
であり；
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ３３が、－ＣＨ３又は－（ＣＨ２）－（ＣＨ２）－ＯＲ２７であり；
Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１５】
Ｗ１がＦである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１６】
Ｗ１がＣｌである、請求項１４に記載の化合物。
【請求項１７】
Ｒ２が
【化１２】



である、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ３、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項１４～１７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒ２が、

【化１３】

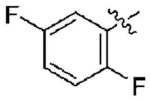


である、請求項１４～１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

R_2が

【化１４】

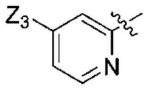


である、請求項１４～１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

R_2が

【化１５】



である、請求項１４～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

Z_3が、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項２１に記載の化合物。

【請求項２３】

Z_3が、Ｈ、－CH_3、－CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項２１又は２２に記載の化合物。

【請求項２４】

Z_3が、－CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

R_{33}が－CH_3である、請求項１４～２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

R_{33}が－（CH_2）－（CH_2）－OR_{27}である、請求項１４～２４のいずれか一項に記載の化合物。

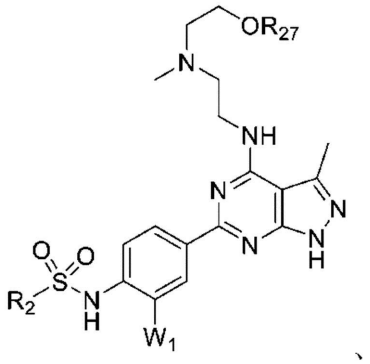
【請求項２７】

R_{27}が、Ｈ及び－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

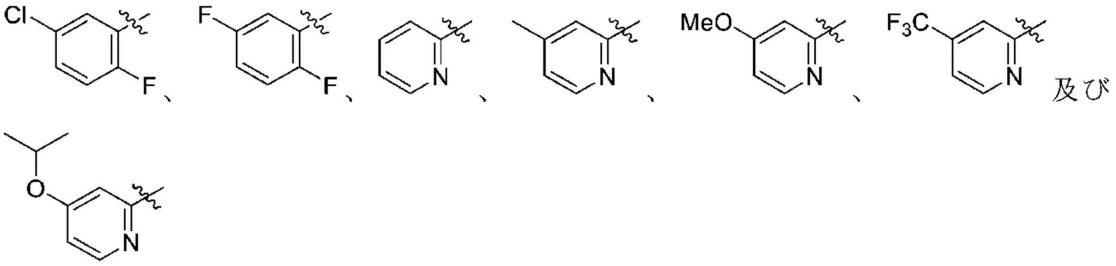
前記化合物が、

【化１６】

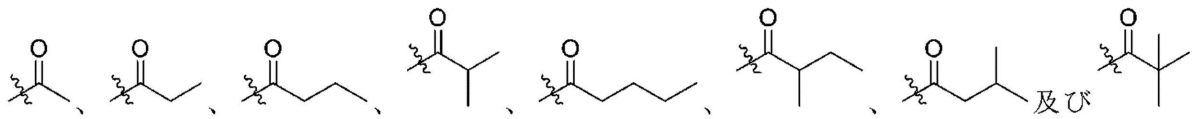


、

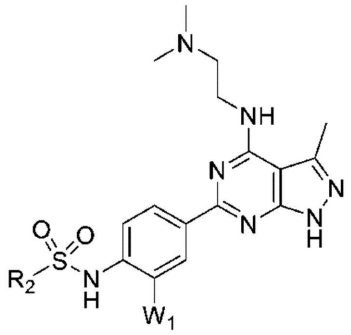
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２が、
【化１７】



からなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；
Ｒ２７が、Ｈ、
【化１８】

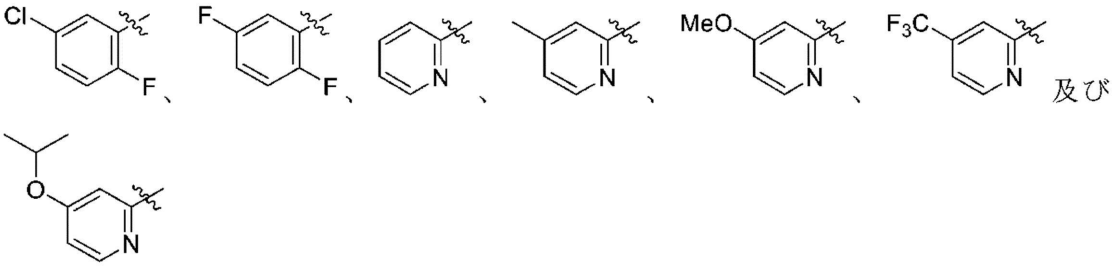


からなる群から選択される、請求項１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２９】
前記化合物が、
【化１９】



又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２が、

【化２０】



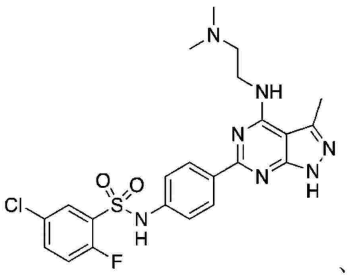
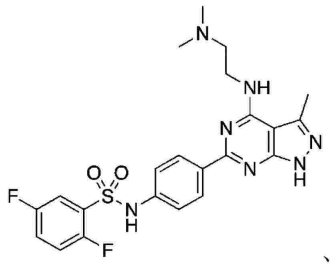
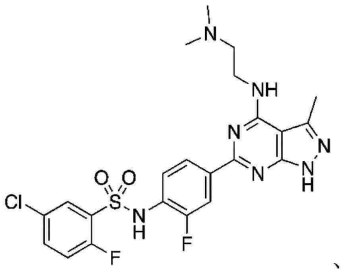
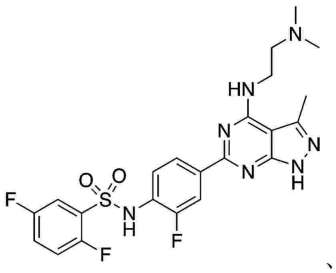
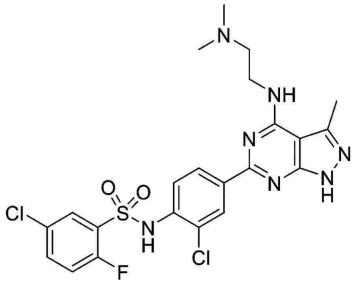
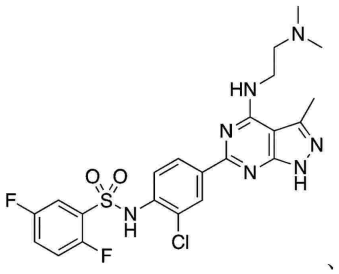
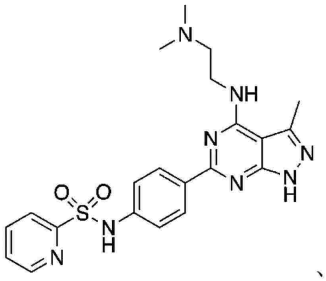
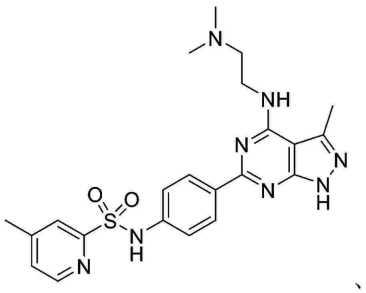
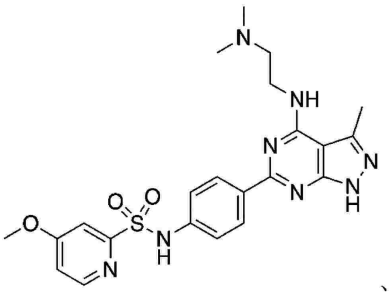
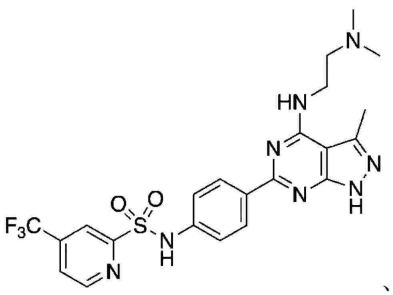
からなる群から選択され；

W_1が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、請求項１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

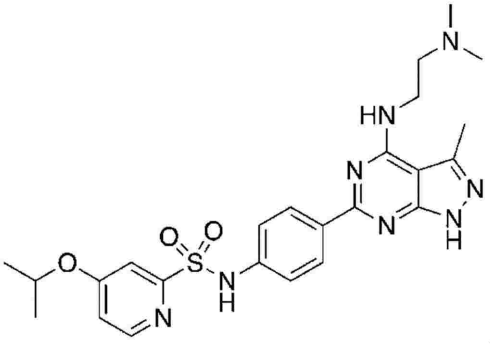
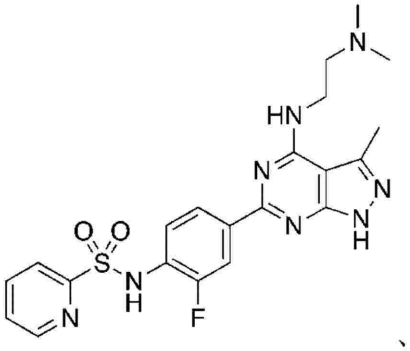
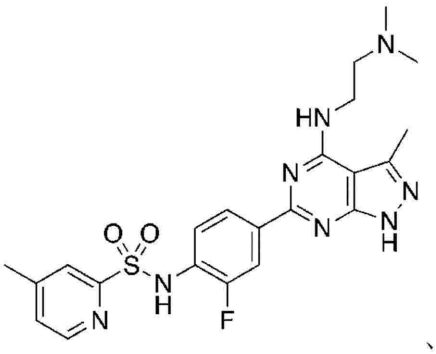
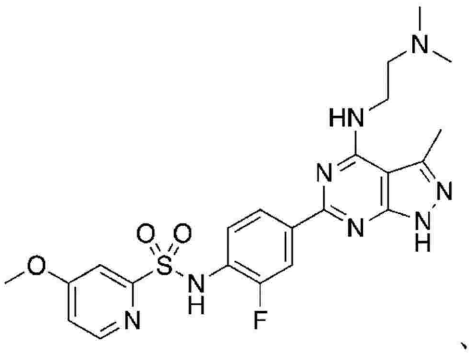
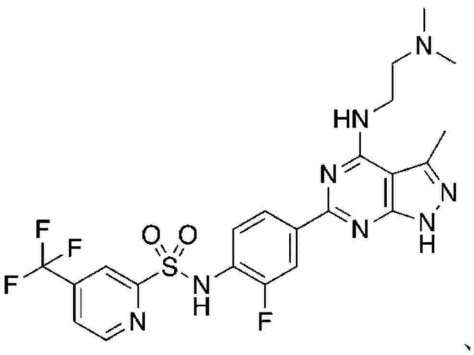
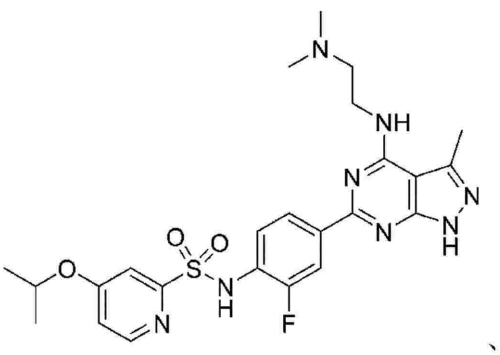
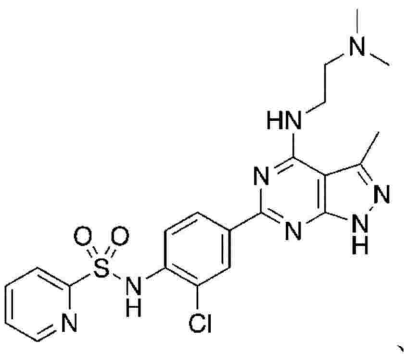
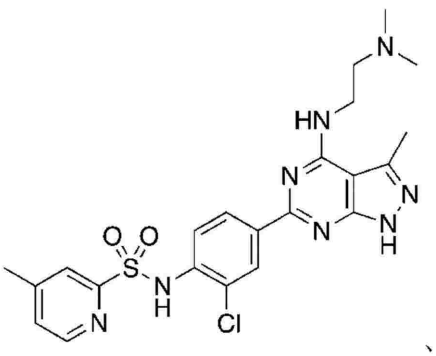
【請求項３０】

前記化合物が、

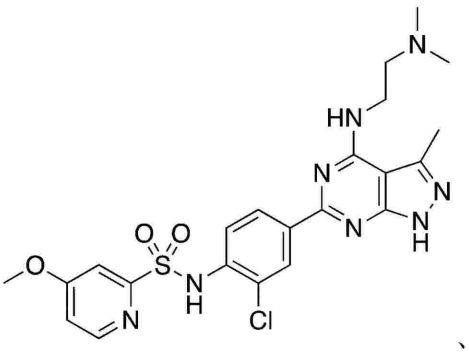
【化２１】

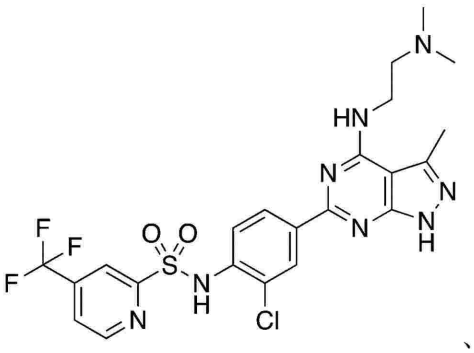
【化２２】


、

、

、

、

、

、

、

、

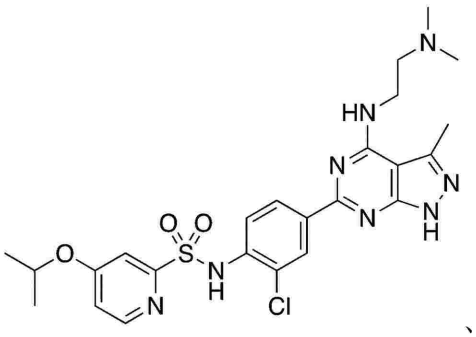
【化２３】



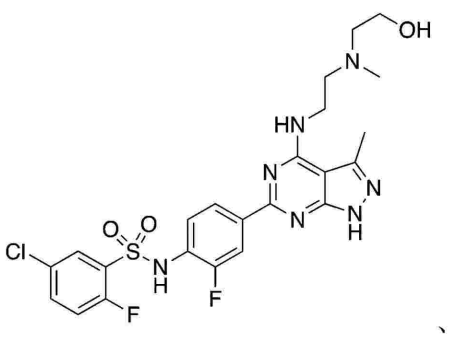
、



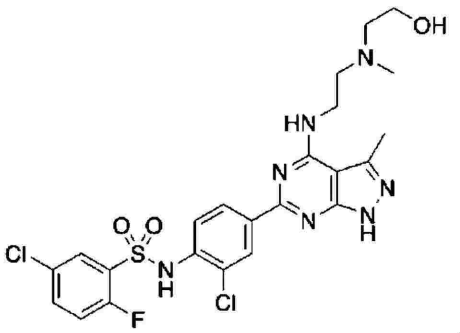
、



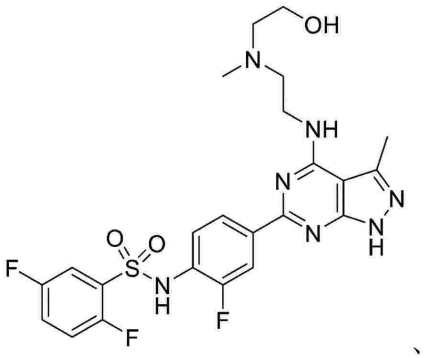
、



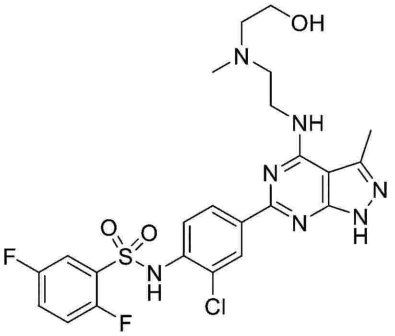
、



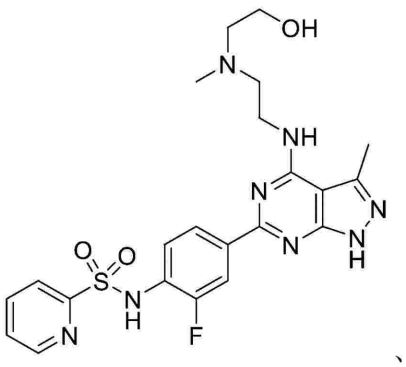
、



、

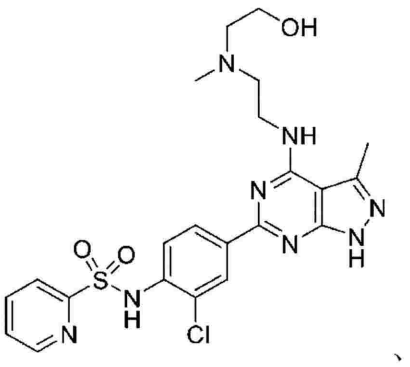
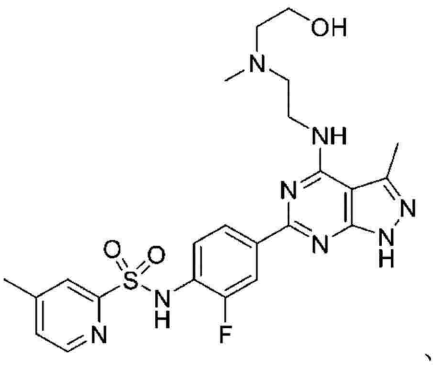
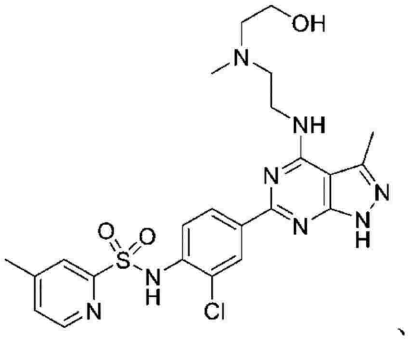
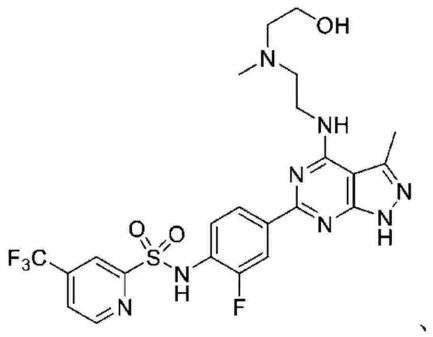
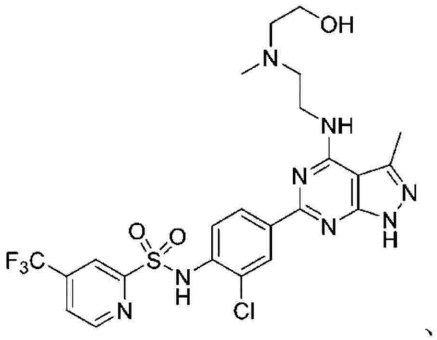
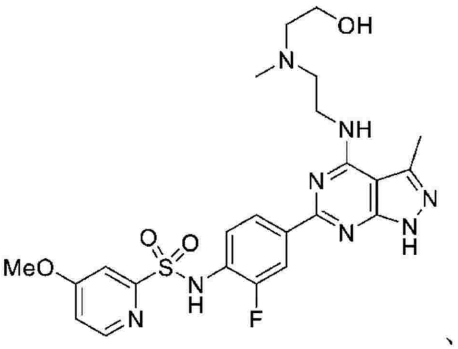
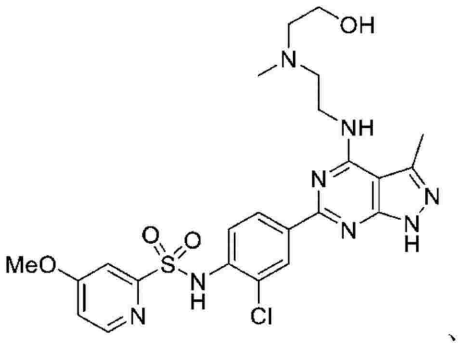
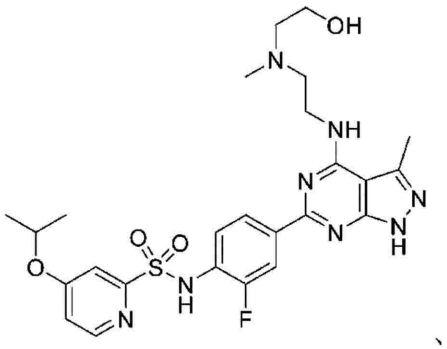


、

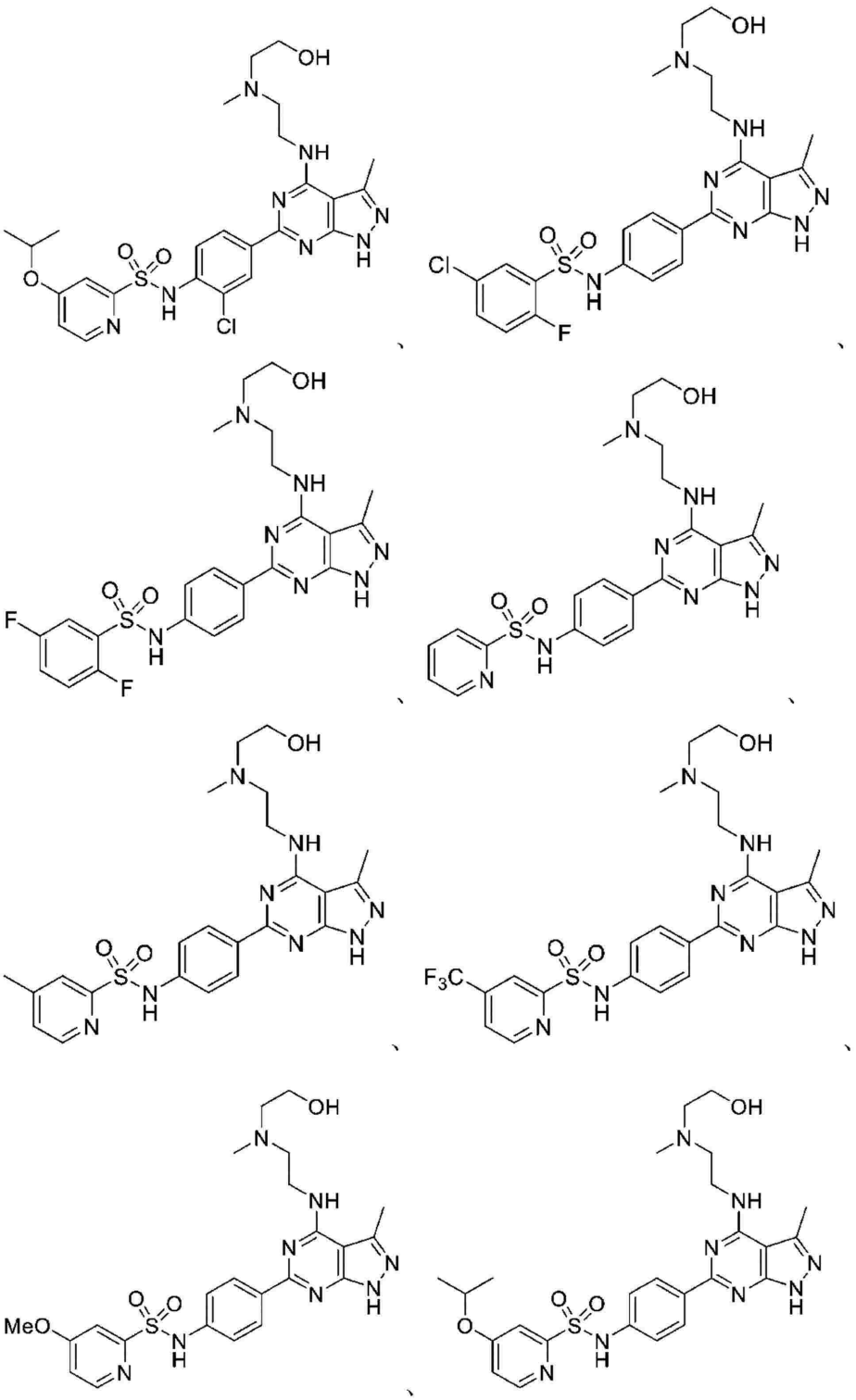


、

【化２４】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化２５】

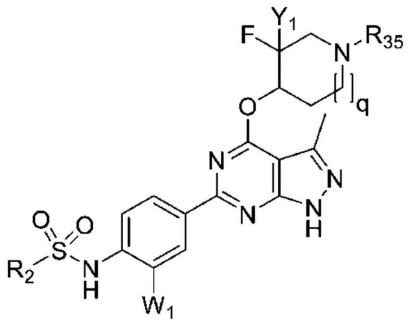


である、請求項１４に記載の化合物、
又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項３１】

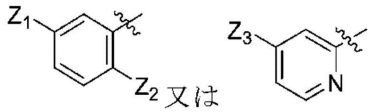
式ＶＩ：

【化２６】



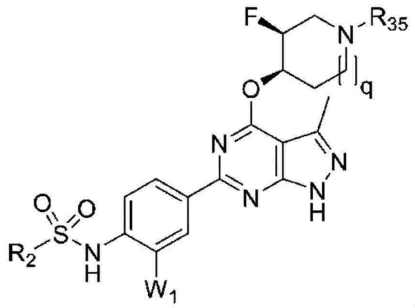
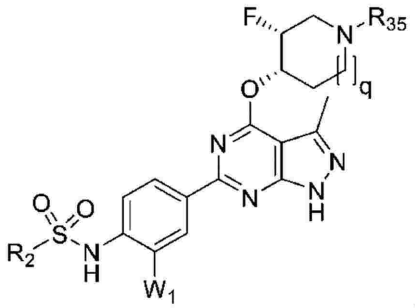
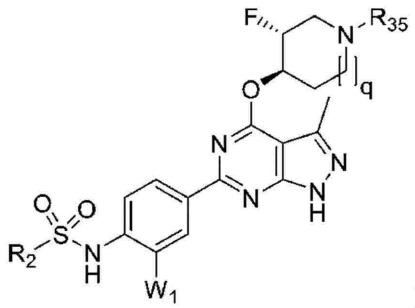
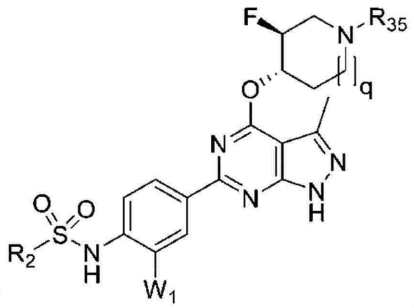
式ＶＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Y_1が、Ｈ又はＦであり；
ｑが０又は１であり；
R_2が、
【化２７】



であり；
Z_1及びZ_2が、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；
Z_3が、Ｈ、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；
W_1が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；
R_{35}が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；
R_{50}が、ハロゲン、－OR_{27}、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；
R_{27}が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項３２】
Y_1がＨである、請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
前記化合物が、

【化２８】

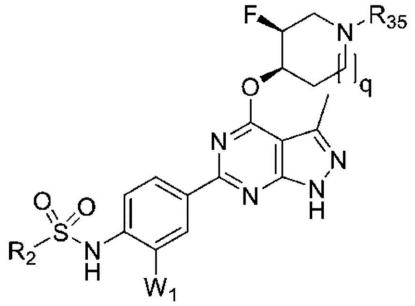

、

、

及び

、

又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項３１又は３２に記載の化合物。

【請求項３４】

前記化合物が、

【化２９】


、

又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項３１～３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

ｑが１である、請求項３１～３４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３６】

W_1がＦである、請求項３１～３５のいずれか一項に記載の化合物。

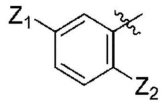
【請求項３７】

W_1がＣｌである、請求項３１～３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

R_2が

【化３０】



である、請求項３１～３７のいずれか一項に記載の化合物。

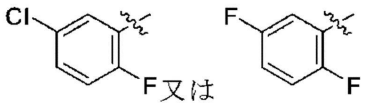
【請求項３９】

Ｚ$_1$及びＺ$_2$が、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項３１～３８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｒ$_2$が、

【化３１】

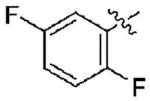


である、請求項３１～３９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ$_2$が

【化３２】

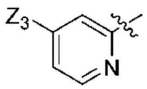


である、請求項３１～４０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｒ$_2$が

【化３３】



である、請求項３１～３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４３】

Ｚ$_3$が、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項４２に記載の化合物。

【請求項４４】

Ｚ$_3$が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項４２又は４３に記載の化合物。

【請求項４５】

Ｚ$_3$が、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項４２～４４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

Ｒ$_{27}$が、Ｈ及び－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからなる群から選択される、請求項３１～４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

Ｒ$_{35}$が、Ｈ又は置換されていない（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルである、請求項３１～４５のいずれか一項に記載の化合物。

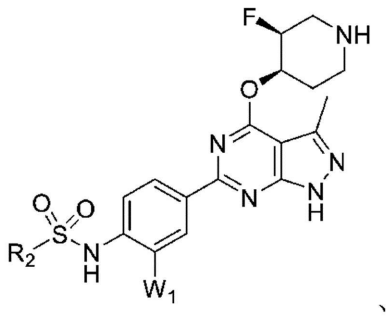
【請求項４８】

Ｒ$_{35}$がＨである、請求項３１～４５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４９】

前記化合物が、

【化３４】



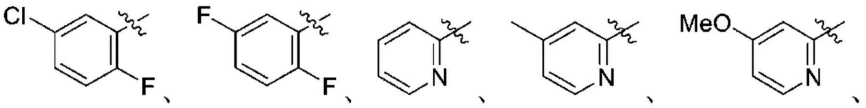
、

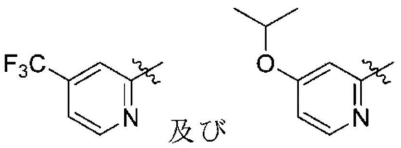
又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｒ２が、

【化３５】





及び

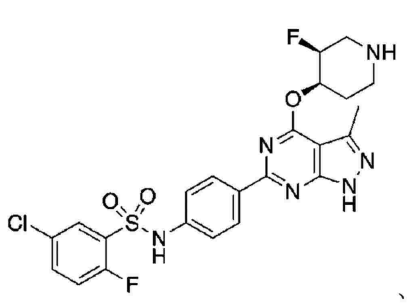
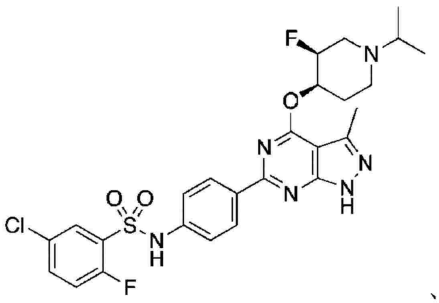
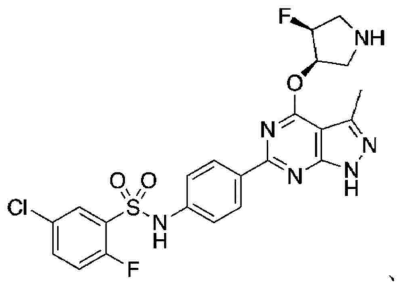
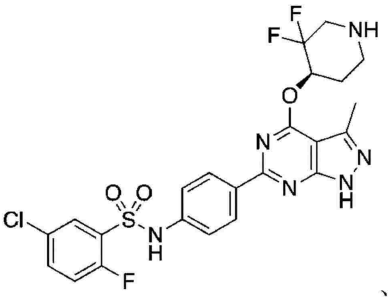
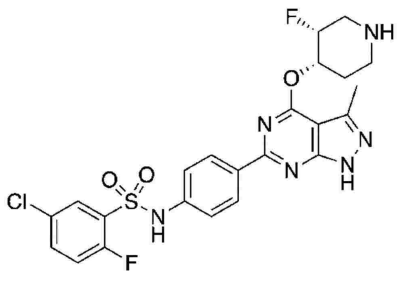
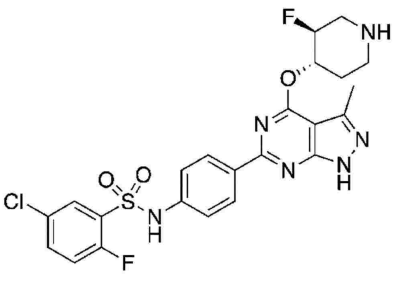
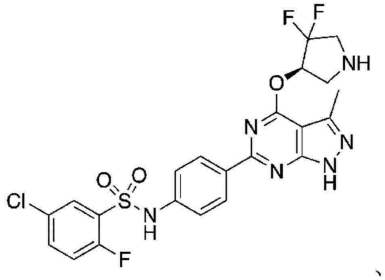
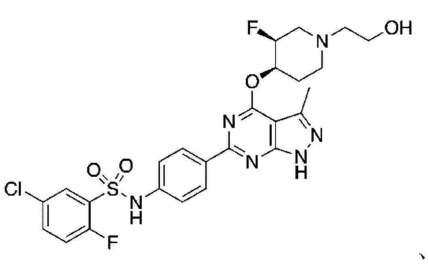
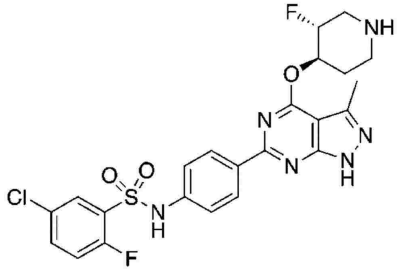
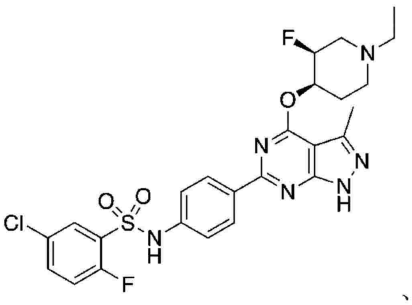
からなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、請求項３１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

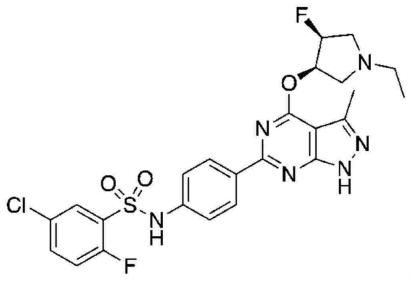
【請求項５０】

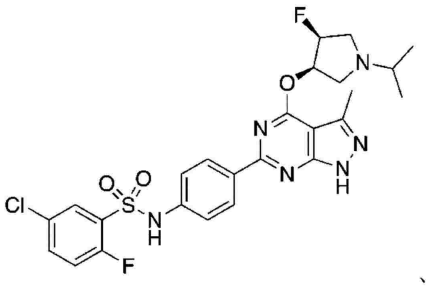
前記化合物が、

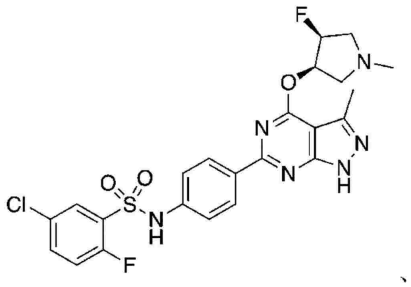
【化３６】

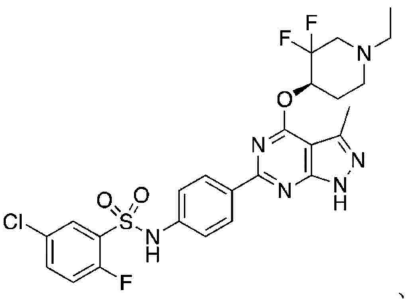

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

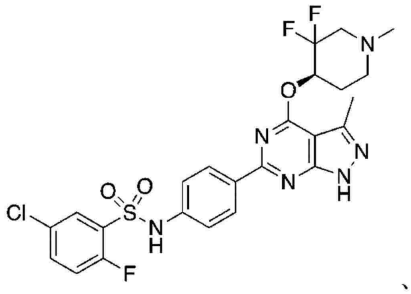
【化３７】

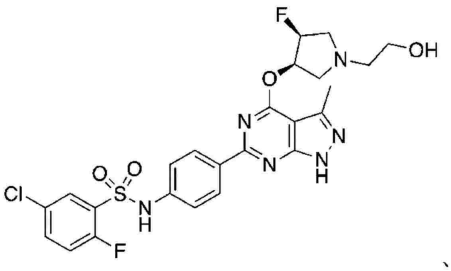


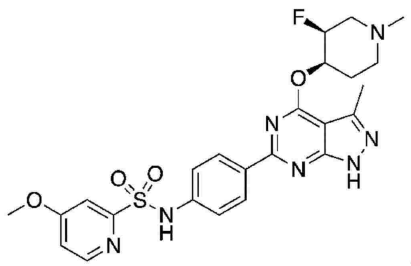


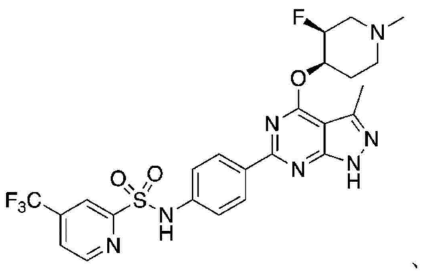


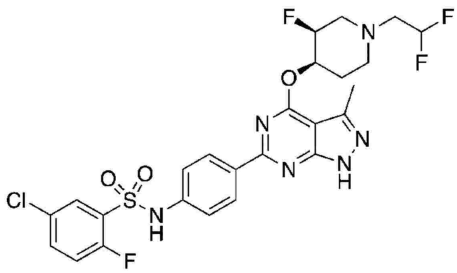


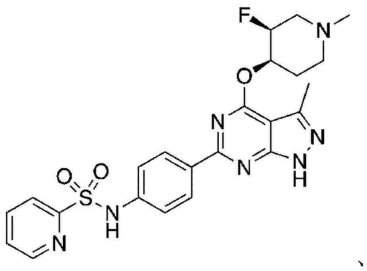




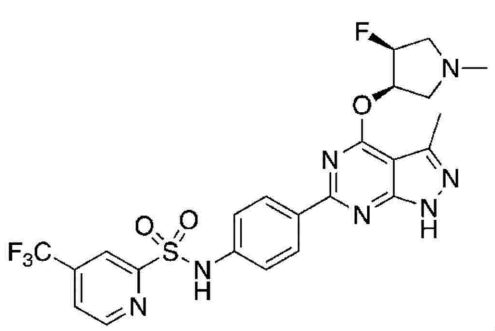
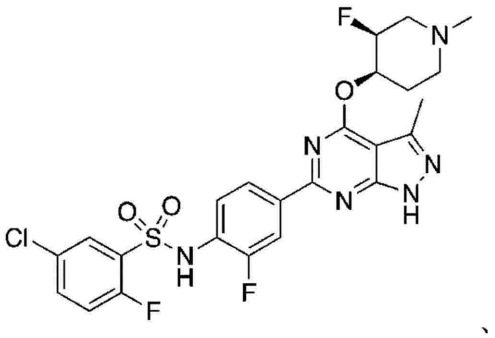
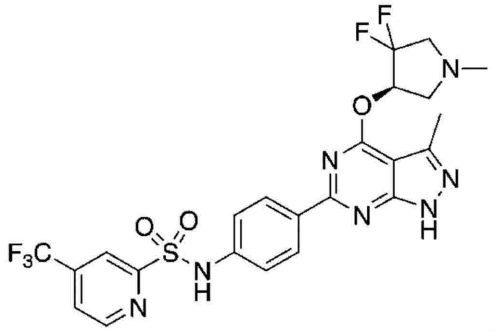
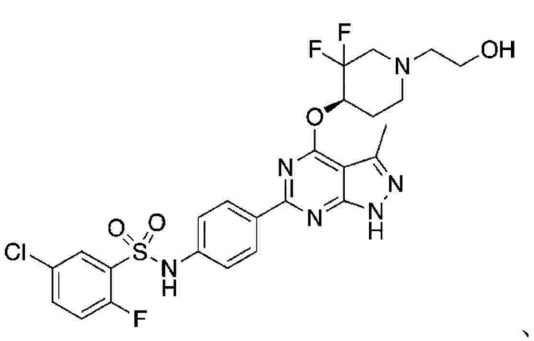
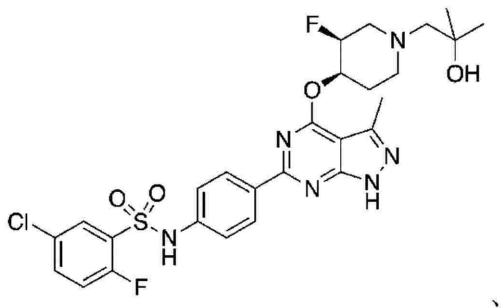
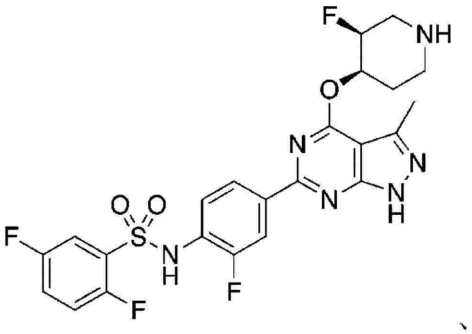
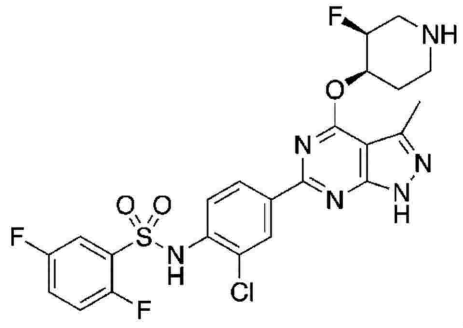








【化３８】

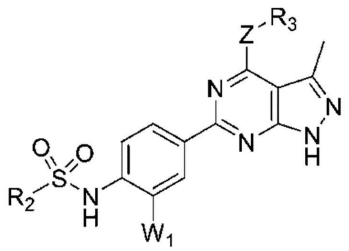

、

、

、

、

、

、

、

又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項３１に記載の化合物。

【請求項５１】

式ＩＶ；

【化３９】



式ＩＶ

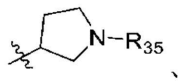
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

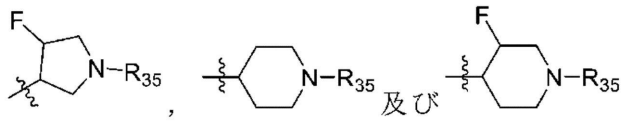
Ｚは、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R_3は、－（CH_2）$_p$－Ｎ（R_{33}）R_{34}、

【化４０】



、



からなる群から選択され、

ｐは２、３又は４であり；

R_{33}及びR_{34}は、互いに独立して、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}によって置換されている（C_1～C_4）－アルキルであり；

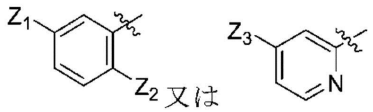
R_{35}は、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；

R_{50}は、ハロゲン、－OR_{27}、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；

R_{27}は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択され；

R_2は、

【化４１】



であり；

Z_1及びZ_2は、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Z_3は、Ｈ、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－０－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；

W_1はハロゲンである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項５２】

ＺがＯである、請求項５１に記載の化合物。

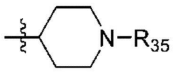
【請求項５３】

ＺがＮＨである、請求項５１に記載の化合物。

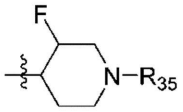
【請求項５４】

R_{27}が、Ｈ又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される、

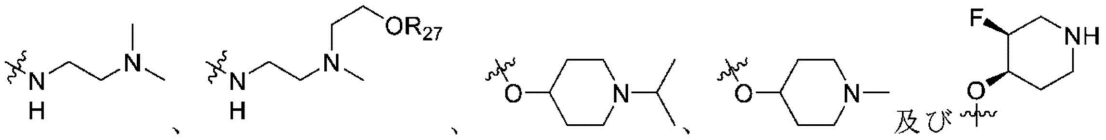
請求項５１～５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
R_3が－（CH_2）$_p$－N（R_{33}）R_{34}である、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
ｐ＝２である、請求項５５に記載の化合物。
【請求項５７】
R_{33}がメチルである、請求項５５又は５６に記載の化合物。
【請求項５８】
R_{34}がメチルである、請求項５５～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５９】
R_{34}が、－（CH_2）$_2$－ＯＨ又は－（CH_2）$_2$－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルである、請求項５５～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
R_3が
【化４２】



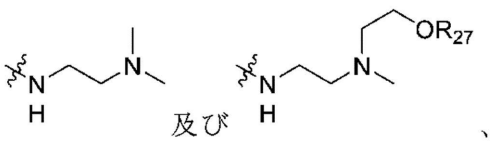
である、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
R_{35}がメチル又はイソプロピルである、請求項６０に記載の化合物。
【請求項６２】
R_3が
【化４３】



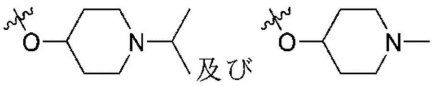
である、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
R_{35}がＨである、請求項６２に記載の化合物。
【請求項６４】
Ｚ－R_3が、
【化４４】

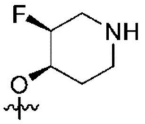


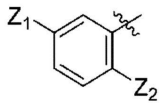
からなる群から選択される、請求項５１に記載の化合物。
【請求項６５】
Ｚ－R_3が
【化４５】

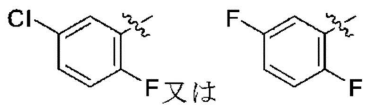


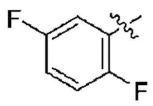
からなる群から選択される、請求項６４に記載の化合物。

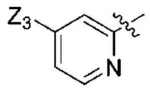
【請求項６６】
R_{27}が、Ｈ及び－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される、請求項６４又は６５に記載の化合物。
【請求項６７】
R_{27}がＨである、請求項６６に記載の化合物。
【請求項６８】
Ｚ－R_3が、
【化４６】


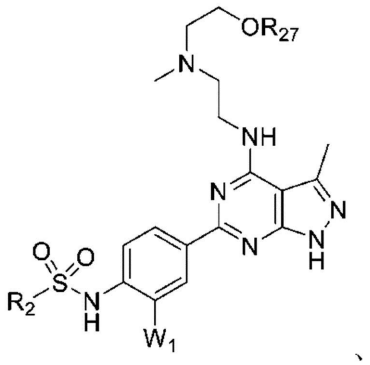
からなる群から選択される、請求項６４に記載の化合物。
【請求項６９】
Ｚ－R_3が
【化４７】


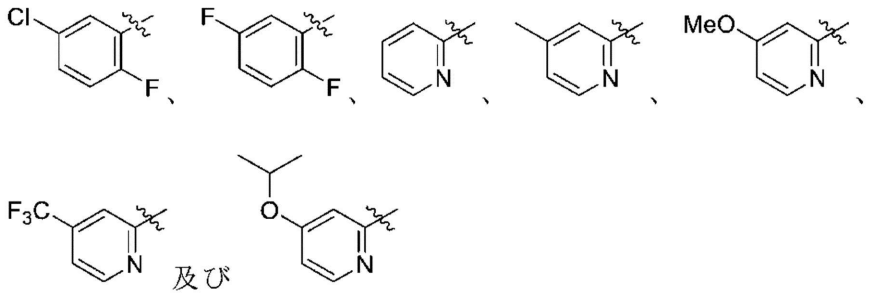
である、請求項６４に記載の化合物。
【請求項７０】
W_1がＦである、請求項５１～６９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７１】
W_1がＣｌである、請求項５１～６９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７２】
R_2が
【化４８】


である、請求項５１～７１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７３】
Z_1及びZ_2が、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項７２に記載の化合物。
【請求項７４】
R_2が
【化４９】


である、請求項７２又は７３に記載の化合物。
【請求項７５】
R_2が
【化５０】


である、請求項７２～７４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
R_2が
【化５１】


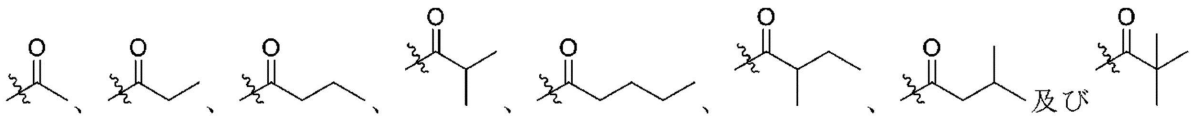
である、請求項５１～７１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７７】
Z_3が、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項７６に記載の化合物。
【請求項７８】
Z_3が、Ｈ、－CH_3、－CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項７６又は７７に記載の化合物。
【請求項７９】
Z_3が、－CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択される、請求項７６又は７７に記載の化合物。
【請求項８０】
前記化合物が、
【化５２】

、

又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
R_2が、
【化５３】

、

及び

からなる群から選択され；
W_1が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；
R_{27}が、Ｈ、

【化５４】

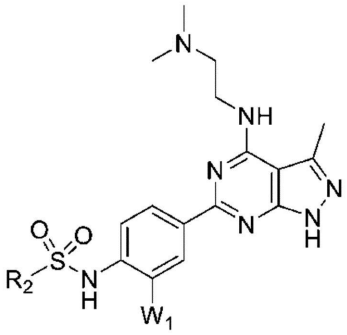


からなる群から選択される、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項８１】

前記化合物が、

【化５５】

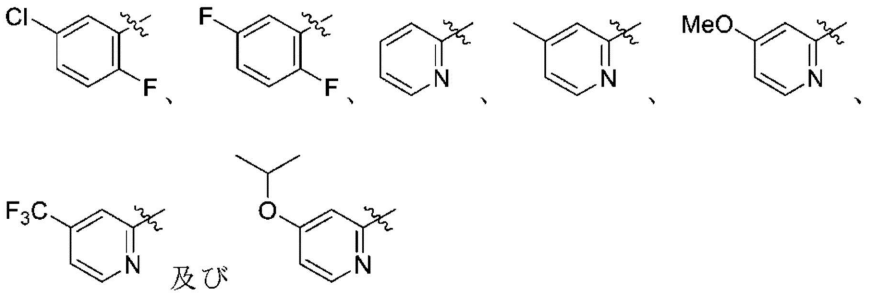


又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

R_2が、

【化５６】



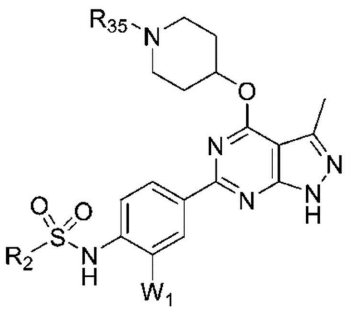
からなる群から選択され；

W_1が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項８２】

前記化合物が、

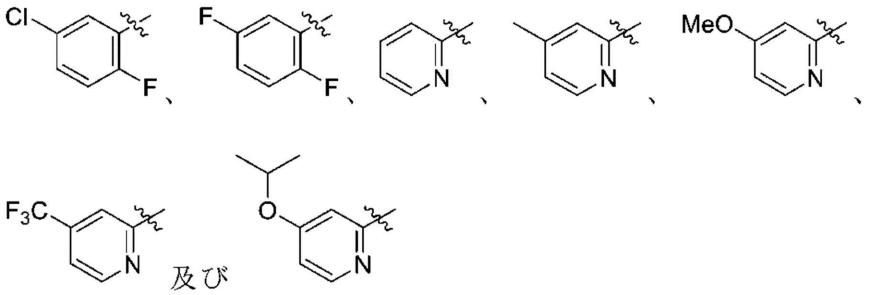
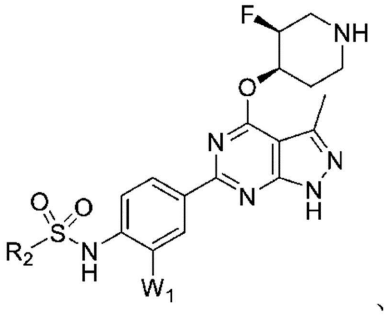
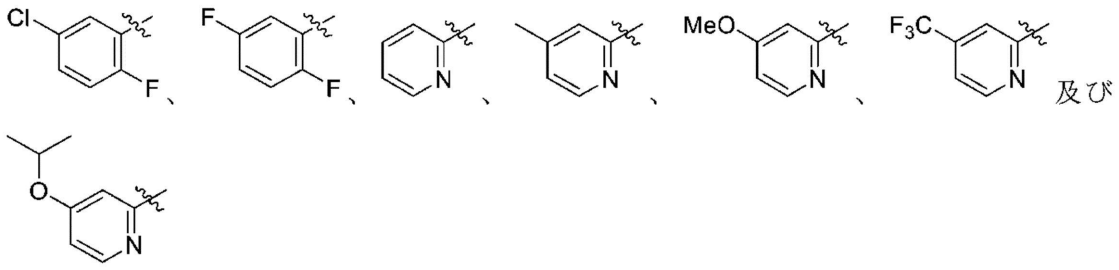
【化５７】



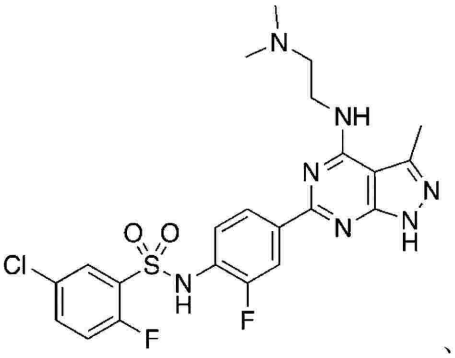
、

又はその薬学的に許容され得る塩であって、

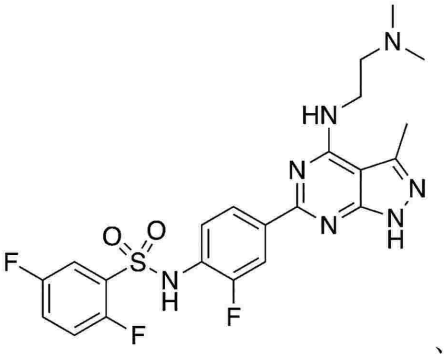
式中、

Ｒ２が、
【化５８】

からなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；
Ｒ３５が、メチル及びイソプロピルからなる群から選択される、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項８３】
前記化合物が、
【化５９】

、
又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２が、
【化６０】

からなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、請求項５１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項８４】
前記化合物が、

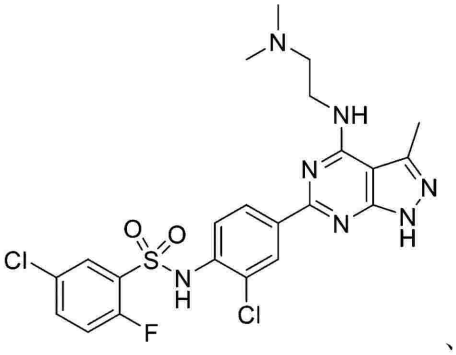
【化６１】



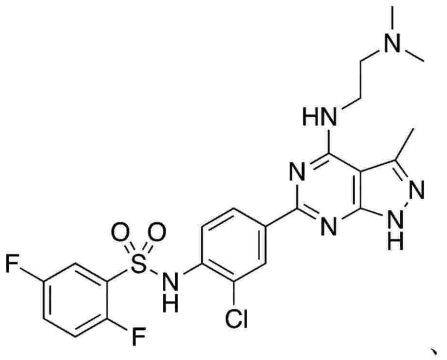
、



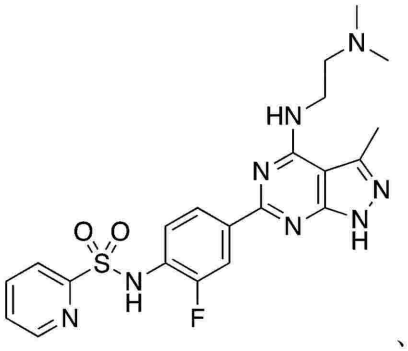
、



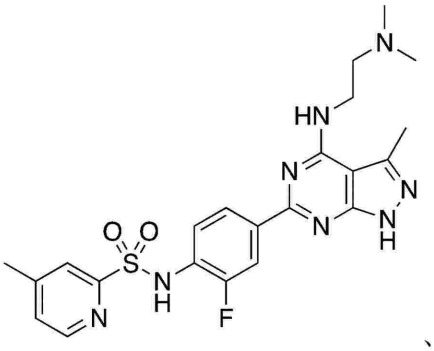
、



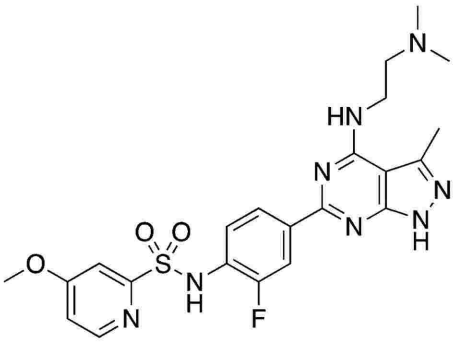
、



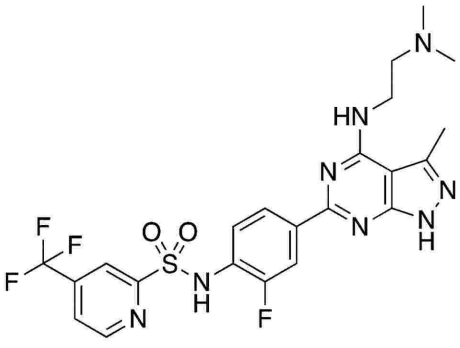
、



、

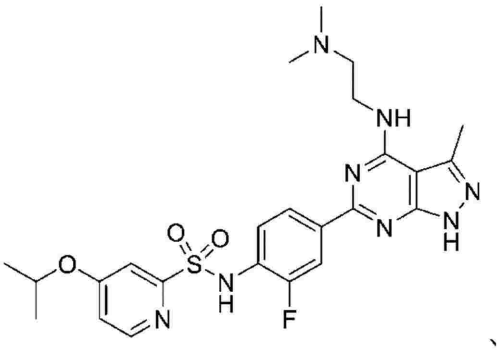


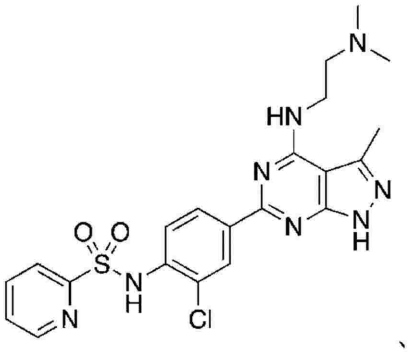
、

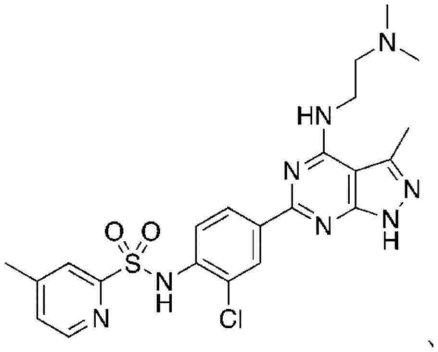


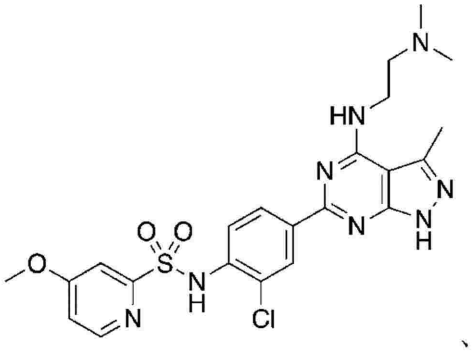
、

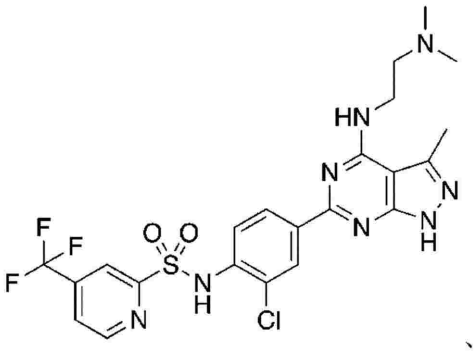
【化６２】

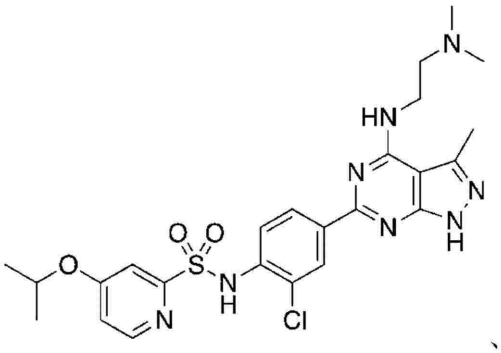


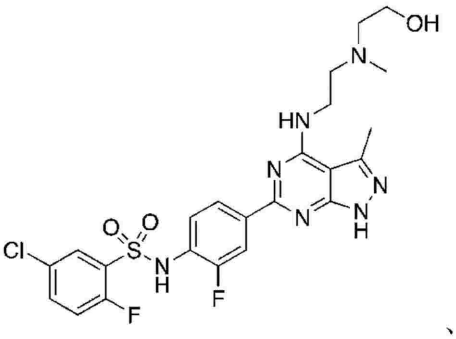


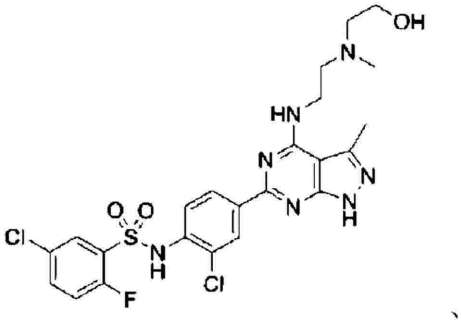




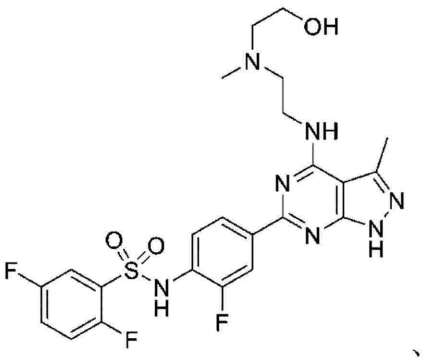


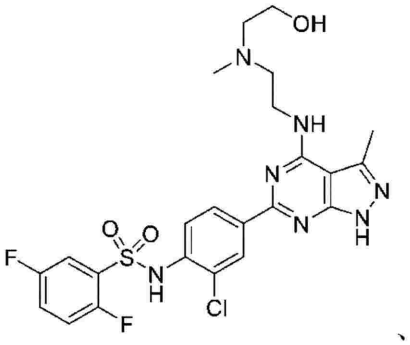


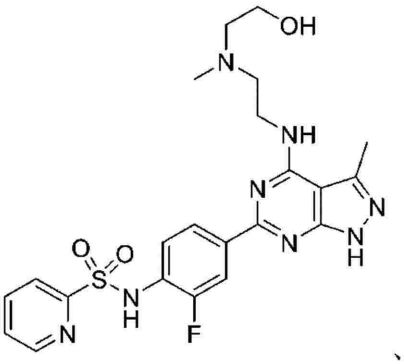


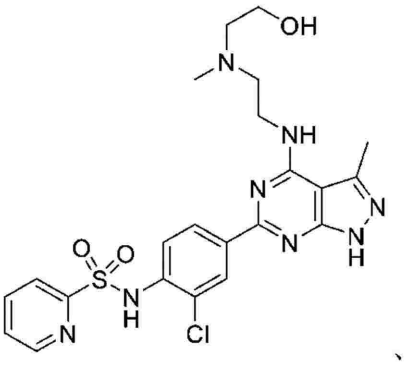


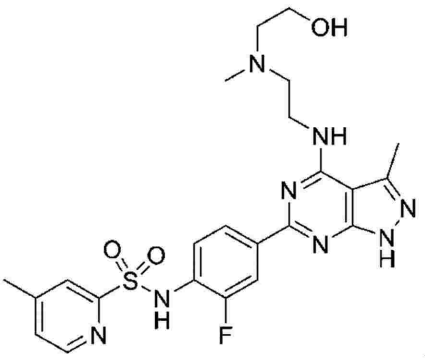
【化６３】

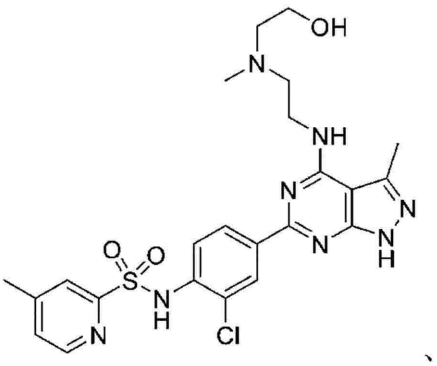


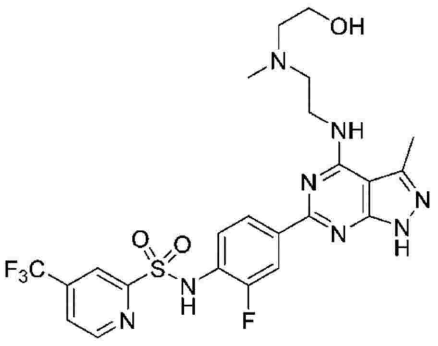


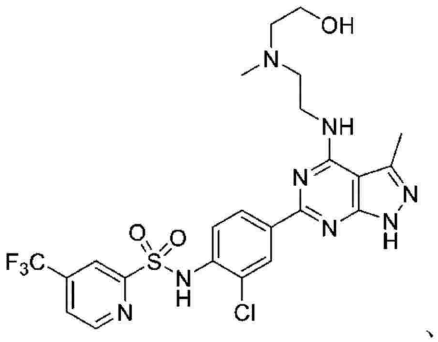




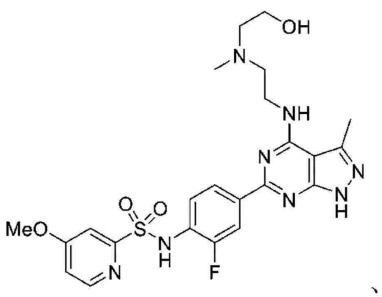
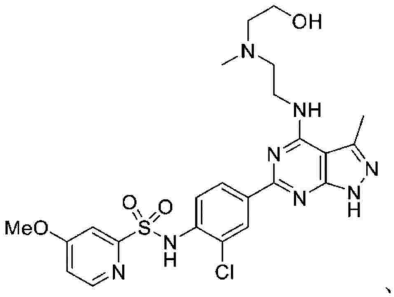
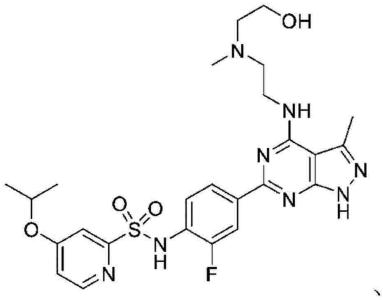
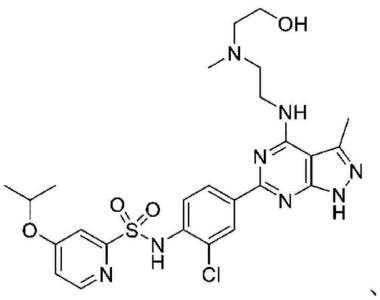
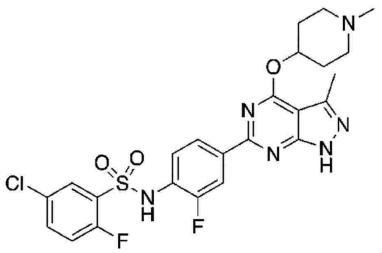
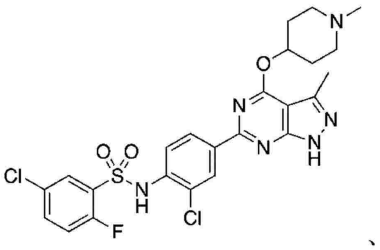
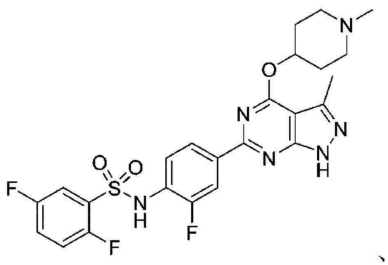
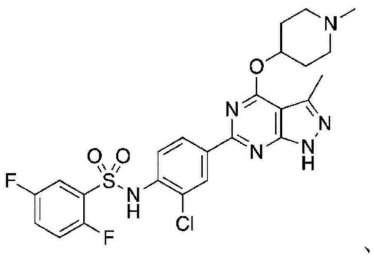
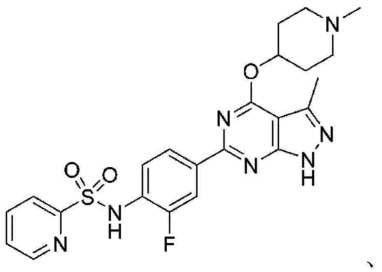
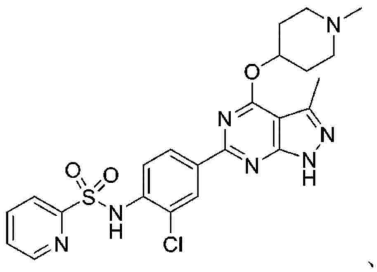




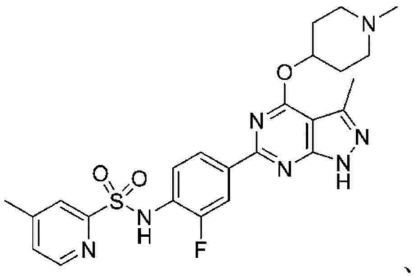




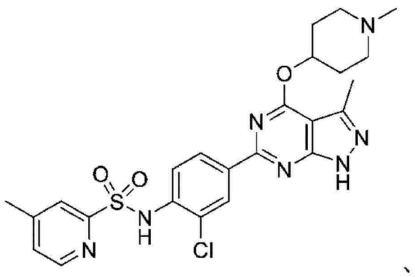
【化６４】

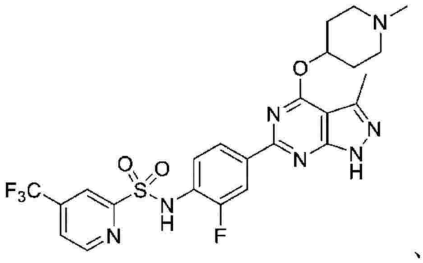
【化６５】



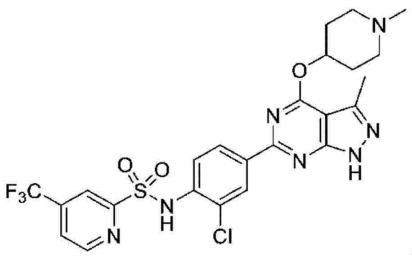
、



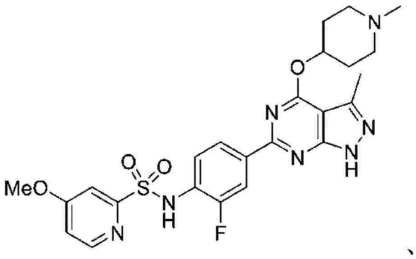
、



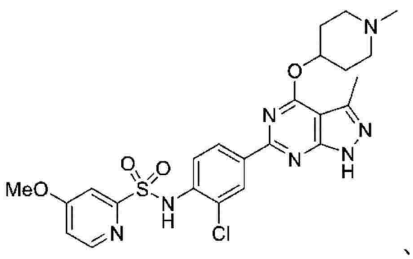
、



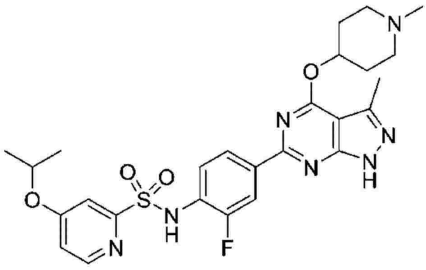
、



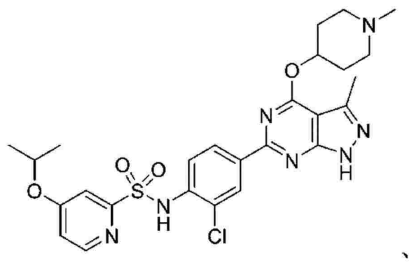
、



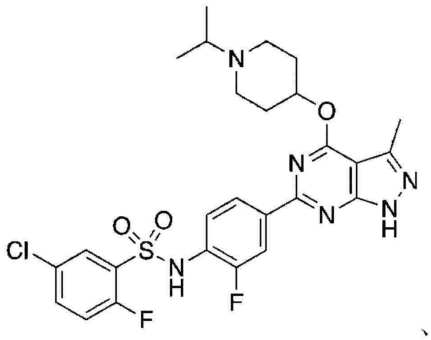
、



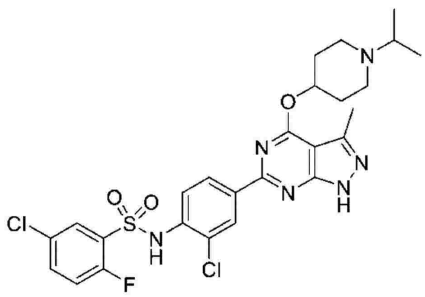
、



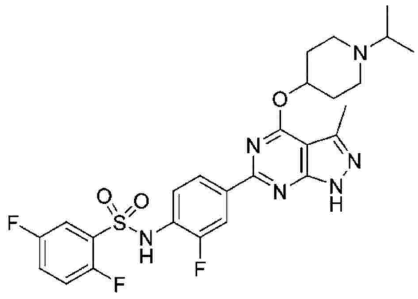
、

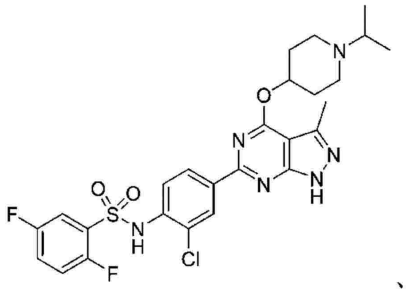


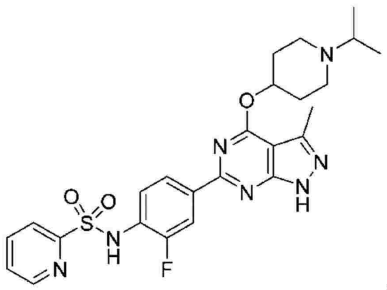
、

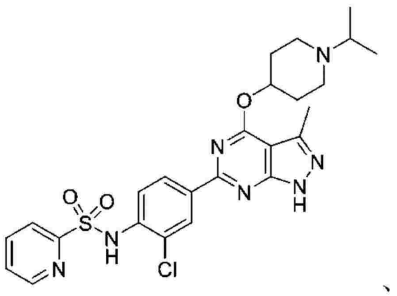


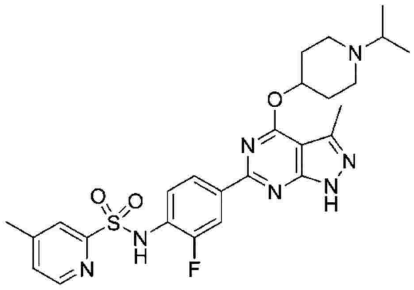
【化６６】

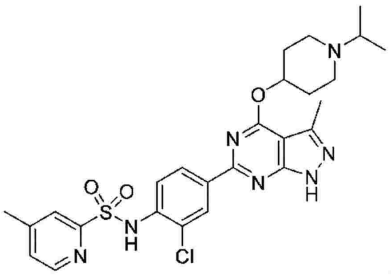


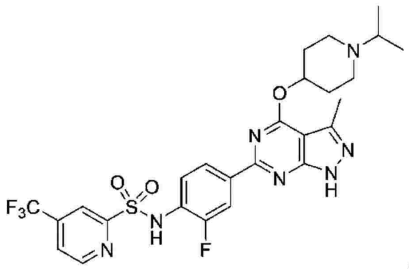


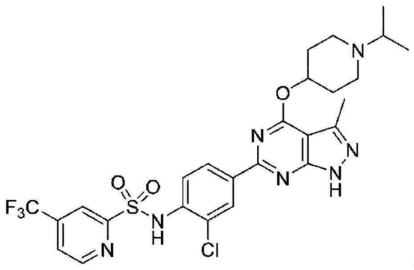


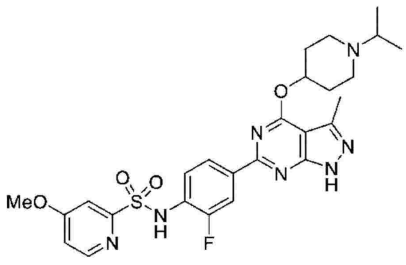


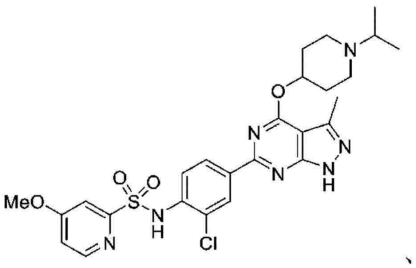




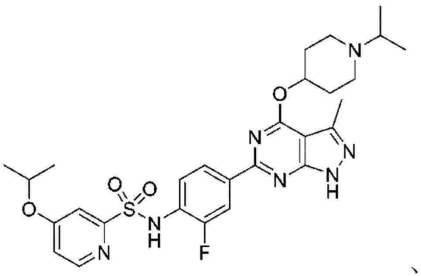
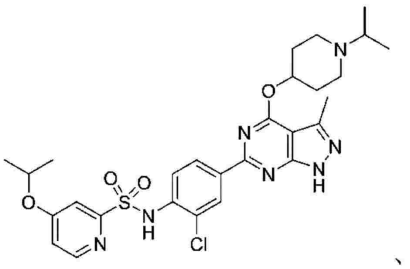
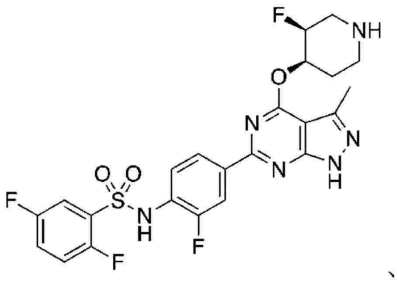
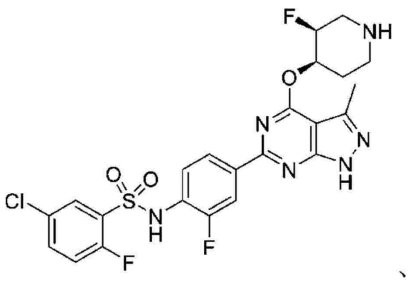
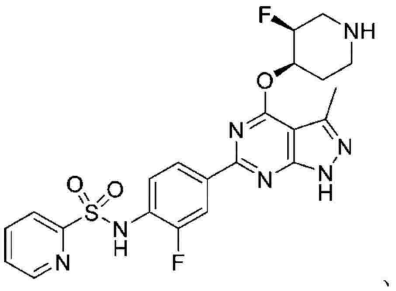
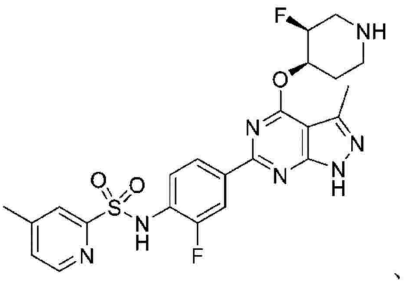
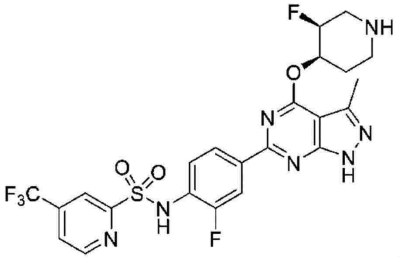
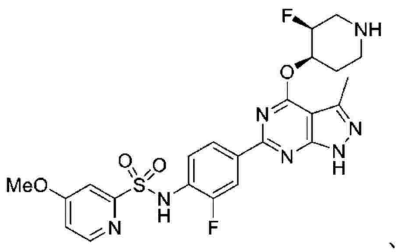
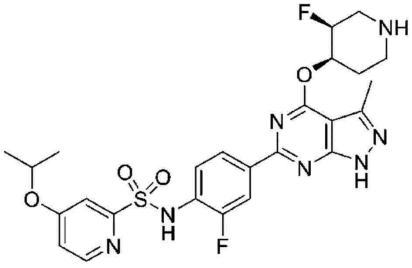
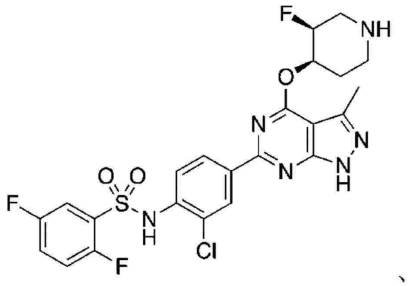




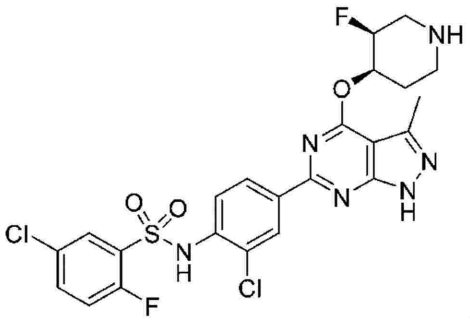
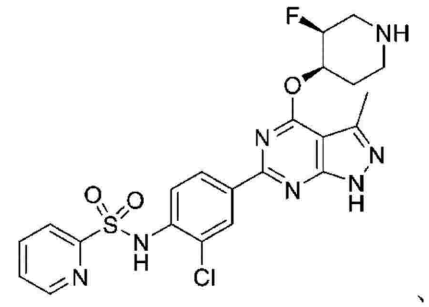
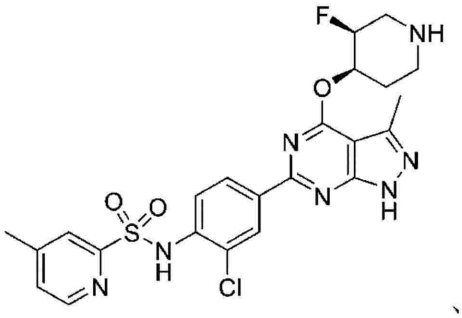
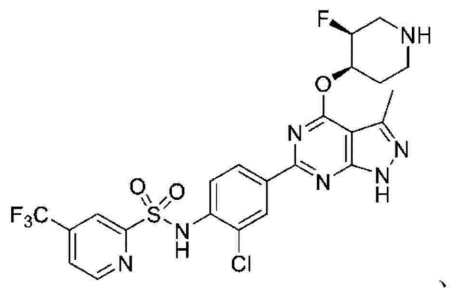
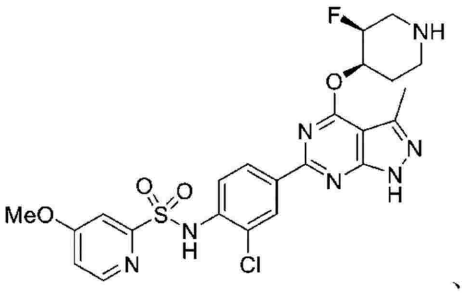
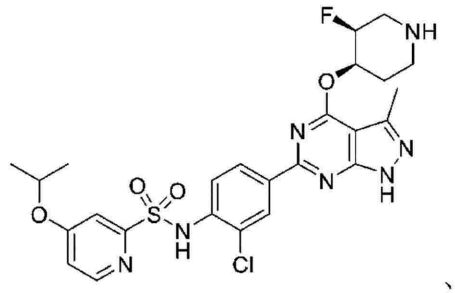




【化６７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化６８】

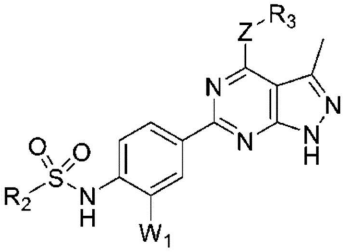

、

、

、

、

、

、

又はその薬学的に許容され得る塩である、請求項５１に記載の化合物。

【請求項８５】

式ＩＶ：

【化６９】

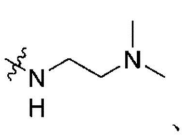
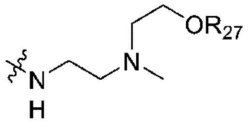
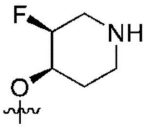


の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚ－Ｒ３は、

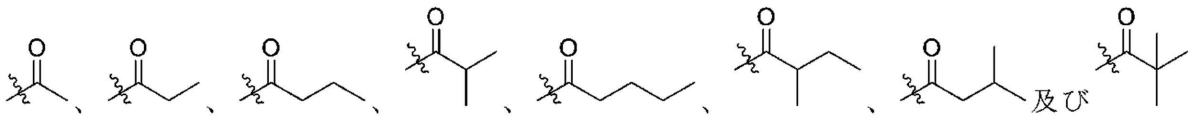
【化７０】


、

、及び


からなる群から選択され；

Ｒ２７は、Ｈ、

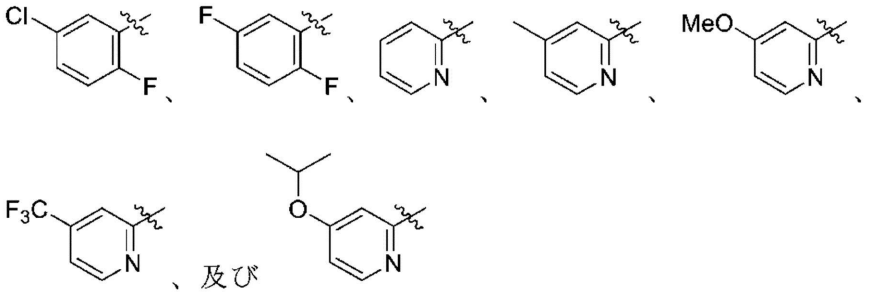
【化７１】



からなる群から選択され；

R_2は、

【化７２】



からなる群から選択され；

W_1は、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項８６】

W_1がＣｌである、請求項８５に記載の化合物。

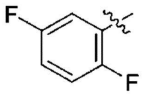
【請求項８７】

W_1がＦである、請求項８５に記載の化合物。

【請求項８８】

R_2が

【化７３】



である、請求項８５～８７のいずれか一項に記載の化合物。

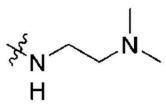
【請求項８９】

R_{27}がＨである、請求項８５～８８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９０】

Ｚ－R_3が

【化７４】

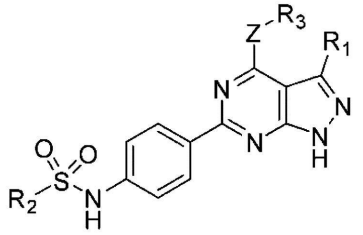


である、請求項８５～８９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９１】

式ＩＩ：

【化７５】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚは、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$は、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$は、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され；

ｐは、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Ｒ$_2$は、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ$_{20}$で置換されており；

Ｒ$_{20}$は、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＯＲ$_{21}$、－Ｎ（Ｒ$_{22}$）Ｒ$_{23}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－ＯＲ$_{24}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－Ｎ（Ｒ$_{25}$）Ｒ$_{26}$、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_{21}$、Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{23}$、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$及びＲ$_{26}$は互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_{33}$及びＲ$_{34}$は互いに独立して、－ＣＨ＝Ｏ，（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換されており；

Ｒ$_{50}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９２】

ＺがＮＨである、請求項９１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９３】

ＺがＯである、請求項９１に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９４】

Ｒ$_1$がメチルである、請求項９１～９３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

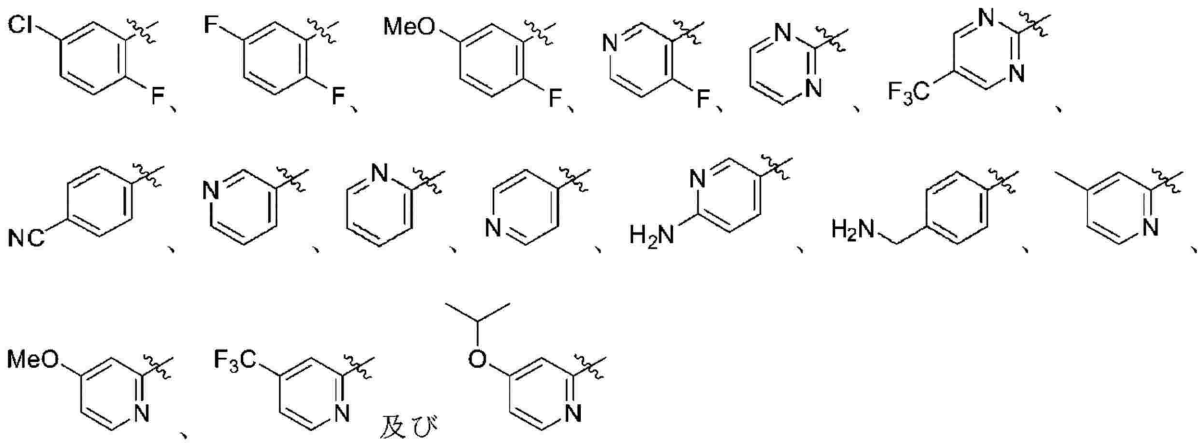
【請求項９５】

ｐが２、３又は４である、請求項９１～９４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９６】

Ｒ$_2$が、

【化７６】

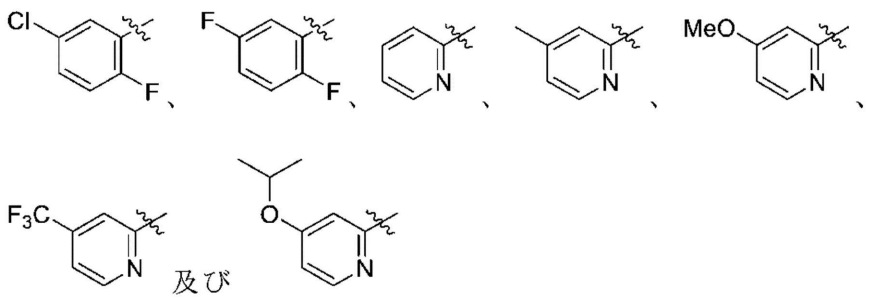


からなる群から選択される、請求項９１～９５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９７】

R_2が、

【化７７】



である、請求項９１～９５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９８】

R_{33}＝メチルである、請求項９１～９７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

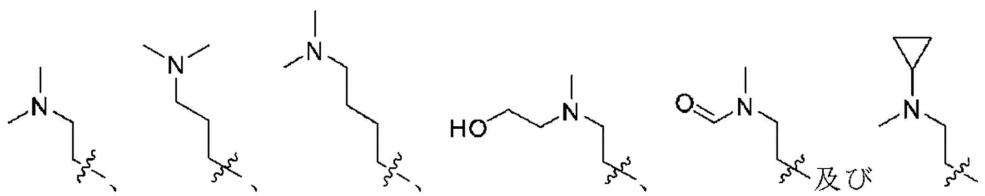
【請求項９９】

R_{34}＝メチルである、請求項９１～９８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１００】

R_3が、

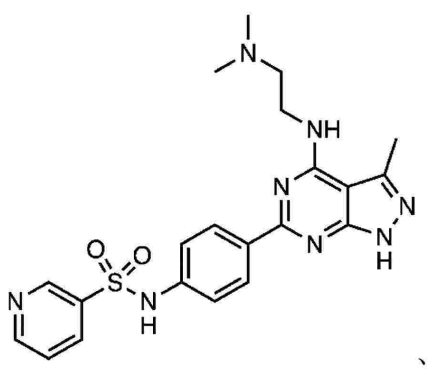
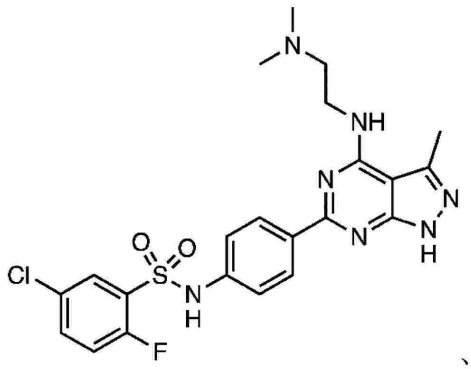
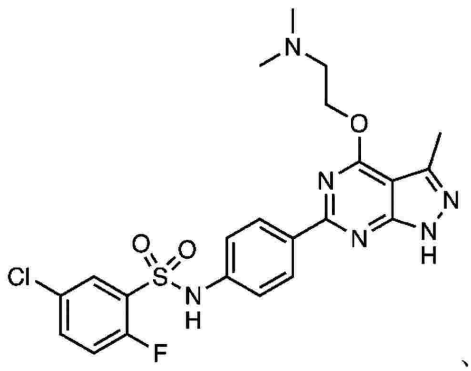
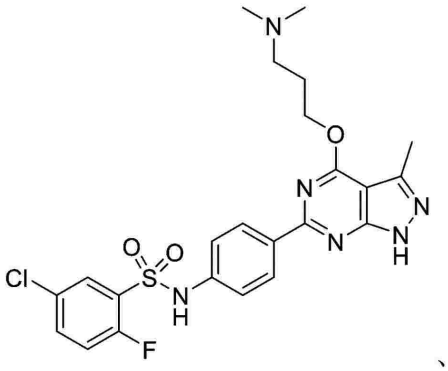
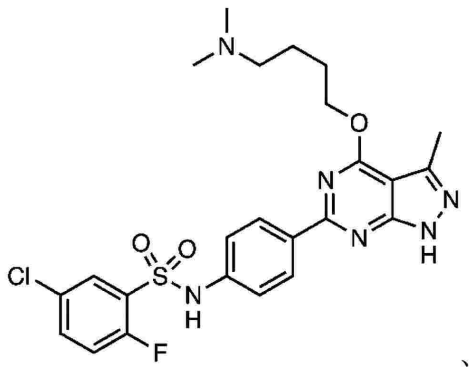
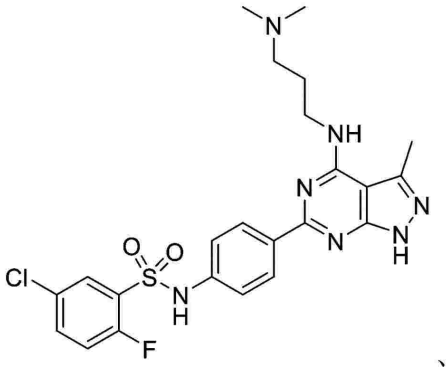
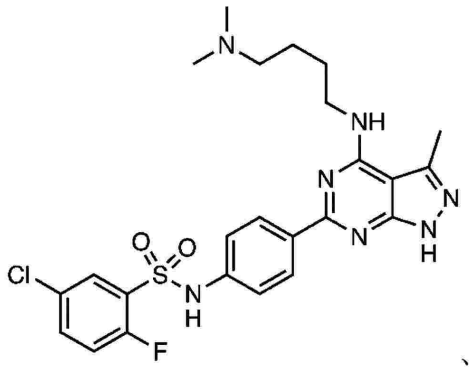
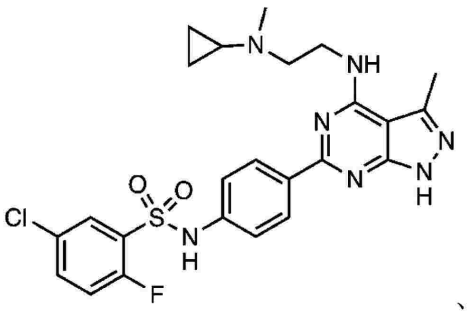
【化７８】



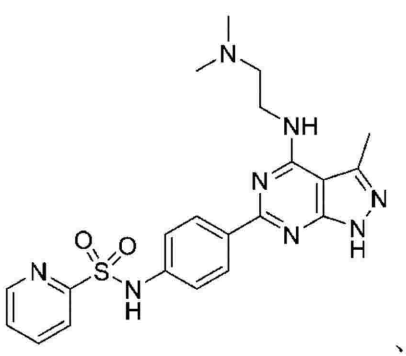
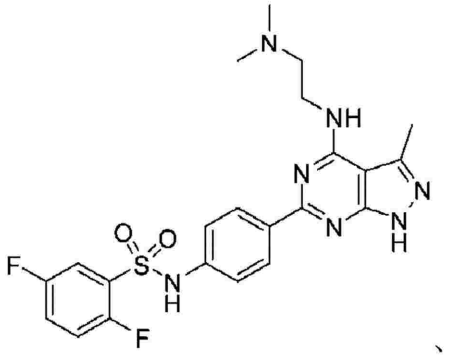
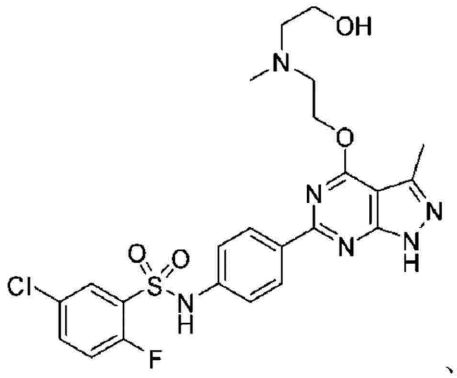
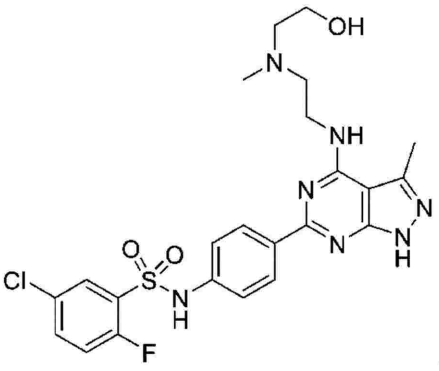
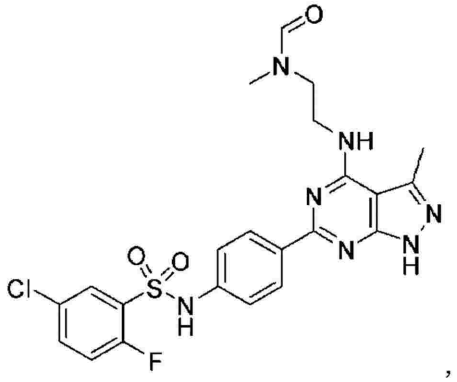
からなる群から選択される、請求項９１～９７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０１】

【化７９】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化８０】

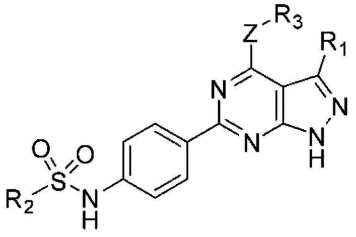

、

、

、

、及び

、

からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０２】

式ＩＩ：

【化８１】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚは、直接結合、Ｏ、Ｓ、ＣＨ（Ｒ９）及びＮ（Ｒ１０）からなる群から選択され；

Ｒ１は、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）

R_{19}からなる群から選択され；

R_3は、H、（C_1～C_8）－アルキル、R_{30}、及び（C_1～C_4）－アルキル－R_{30}からなる群から選択され、（C_1～C_8）－アルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{31}によって置換されており；

R_{30}は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一の又は異なる置換基R_{32}で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基であり；

R_{31}は、ハロゲン、－OH、－CF_3、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－N（R_{33}）－R_{34}及び－CNからなる群から選択され；

R_{32}は、ハロゲン、（C_1～C_4）－アルキル、（C_3～C_7）－シクロアルキル、－（C_1～C_4）－アルキル－（C_3～C_7）－シクロアルキル、－（C_1～C_4）－アルキル－O－R_{37}、－（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{38}）－R_{39}、－（C_1～C_4）－アルキル－CN、－C（O）－（C_1～C_4）－アルキル、－CN、－OH、＝O、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－N（R_{40}）－R_{41}、－C（O）－O－（C_1～C_4）－アルキル、及び－C（O）－N（R_{42}）－R_{43}からなる群から選択され；

R_2は、１又は２個の窒素原子を含む６員の単環式ヘテロ芳香族基であり、R_2は、非置換であるか、又は１以上の同一若しくは異なる置換基R_{20}で置換されており；

R_{20}は、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され；

R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}及びR_{43}は互いに独立して、H及び（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

R_{33}及びR_{34}は、互いに独立して、H、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルは非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；

R_{50}は、ハロゲン、－OH、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０３】

R_1が、－（C_1～C_4）－アルキル、及び－（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{18}）R_{19}からなる群から選択される、請求項１０２に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０４】

R_1が、－CH_3、－$CH_2N(CH_3)_2$及び－CH_2－CH_2－N（CH_3）$_2$からなる群から選択される、請求項１０３に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０５】

R_1が－CH_3である、請求項１０４に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

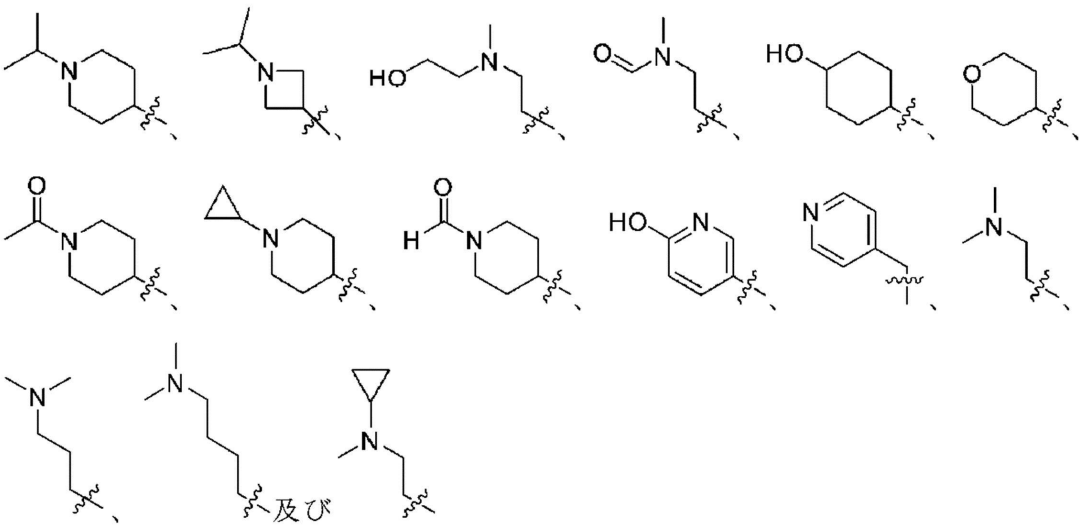
【請求項１０６】

Zが、－O及び－NH－からなる群から選択される、請求項１０２～１０５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０７】

R_3が、

【化８２】



からなる群から選択される、請求項１０２～１０６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０８】

Ｚが直接結合である、請求項１０２～１０５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

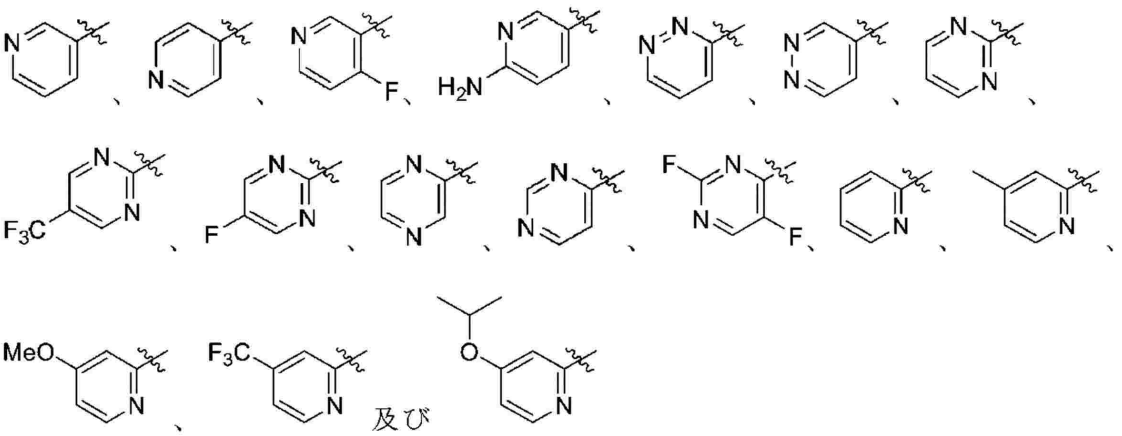
【請求項１０９】

R_3が、Ｈ、－CH_2OH及び－CH_3からなる群から選択される、請求項１０８に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１０】

R_2が、

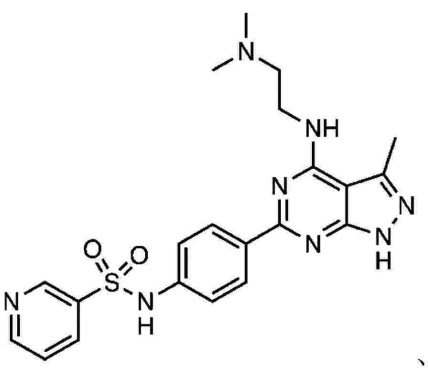
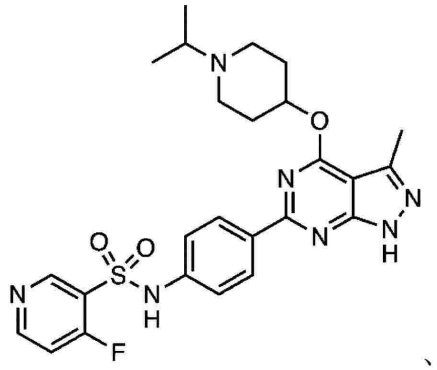
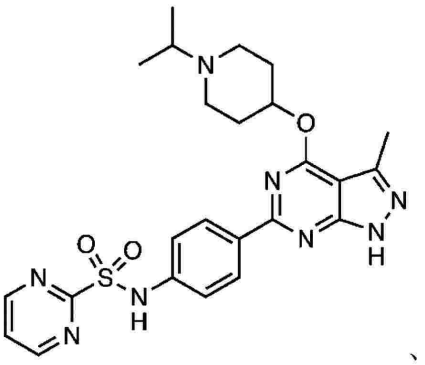
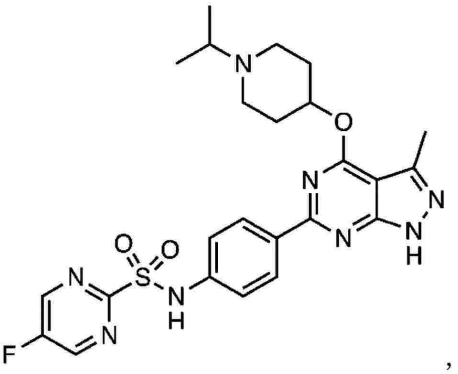
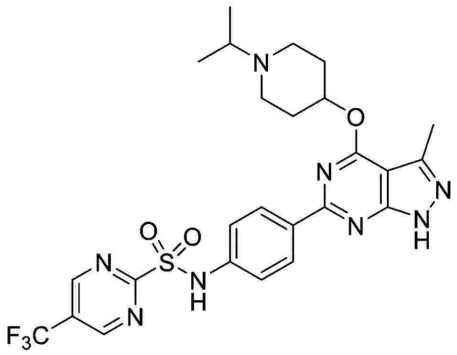
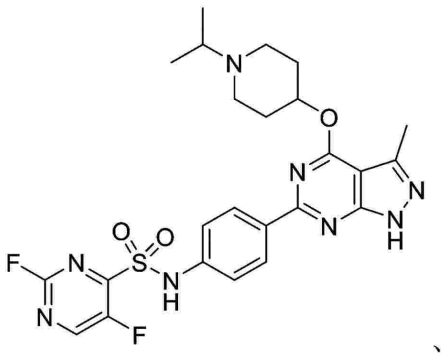
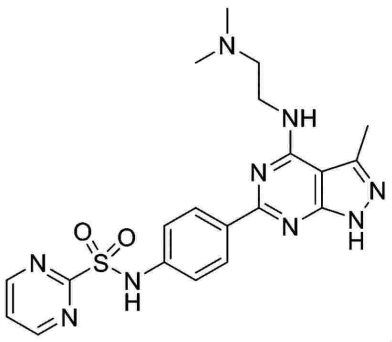
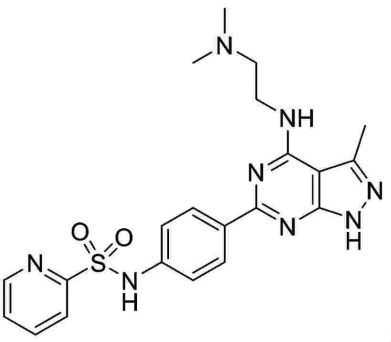
【化８３】



からなる群から選択される、請求項１０２～１０９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１１】

【化８４】

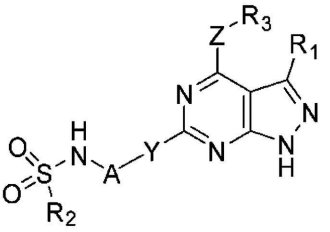

、

、

、

、

、

、

及び

、

からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１２】

式Ｉ：

【化８５】



式Ｉ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚは、直接結合、Ｏ、Ｓ、ＣＨ（Ｒ９）及びＮ（Ｒ１０）からなる群から選択され；

Ｒ１は、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択され；

Ｒ３は、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキル、Ｒ３０、及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｒ３０からなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ３１によって置換されており；

Ｒ３０は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ３２で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基であり；

Ｒ３１は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＦ３、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ３３～Ｒ３４及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ３２は、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｏ－Ｒ３７、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ３８）－Ｒ３９、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ４０）－Ｒ４１、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ４２）－Ｒ４３からなる群から選択され；

Ａは、直接結合又は－ＣＨ２－であり；

Ｙは、非置換であるか、又は１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ５で置換されているカルボシクリレン及びヘテロシクリレンからなる群から選択され；

Ｒ５は、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｙが１，４－フェニレンではない場合、又はＹが１，４－フェニレンであり、Ｒ１が－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９である場合、Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルケニル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルキニル、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若しくは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族の複素環式基からなる群から選択され；Ｒ２は、非置換であるか、又は１個以上の同一又は異なる置換基Ｒ２０で置換されており；

Ｙが１，４－フェニレンであり、Ｒ１がＨ、Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、又は－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７である場合、Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルケニル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルキニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若し

くは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、又は部分的に不飽和複素環式基からなる群から選択され；R_2は、非置換であるか、又は１個以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており；

R_{20}は、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され；

R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R_{18}、R_{19}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{37}、R_{38}、R_{39}、R_{40}、R_{41}、R_{42}及びR_{43}は互いに独立して、H及び（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

R_{33}及びR_{34}は、互いに独立して、H、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルは非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；

R_{50}は、ハロゲン、－OH、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１３】

R_1が、－（C_1～C_4）－アルキル、及び－（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{18}）R_{19}からなる群から選択される、請求項１１２に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１４】

R_1が、－CH_3、－$CH_2N(CH_3)_2$及び－$CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$からなる群から選択される、請求項１１３に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１５】

R_1が－CH_3である、請求項１１４に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

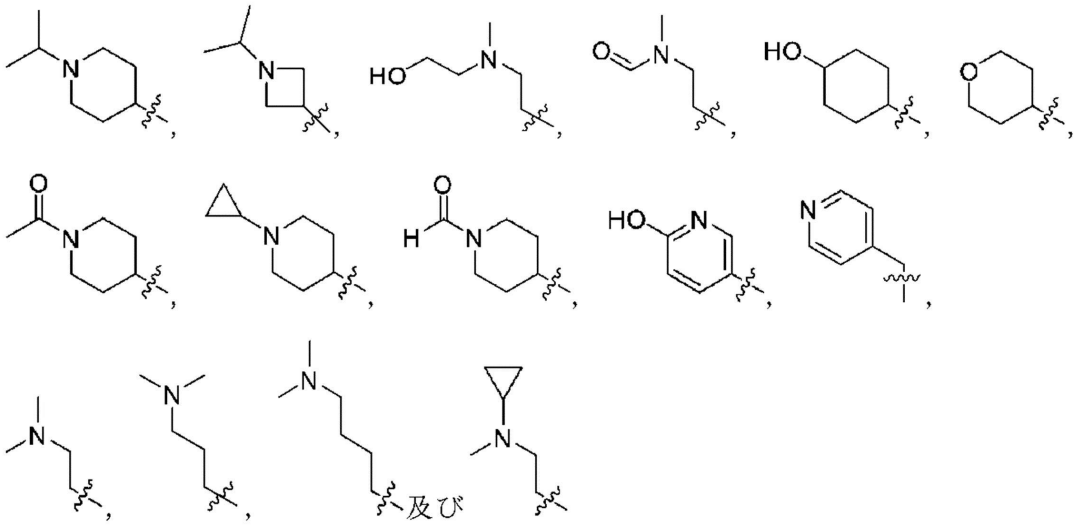
【請求項１１６】

Zが、－O及び－NH－からなる群から選択される、請求項１１２～１１５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１７】

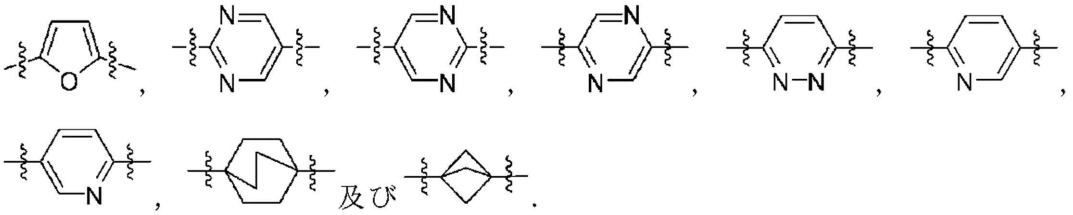
R_3が、

【化８６】

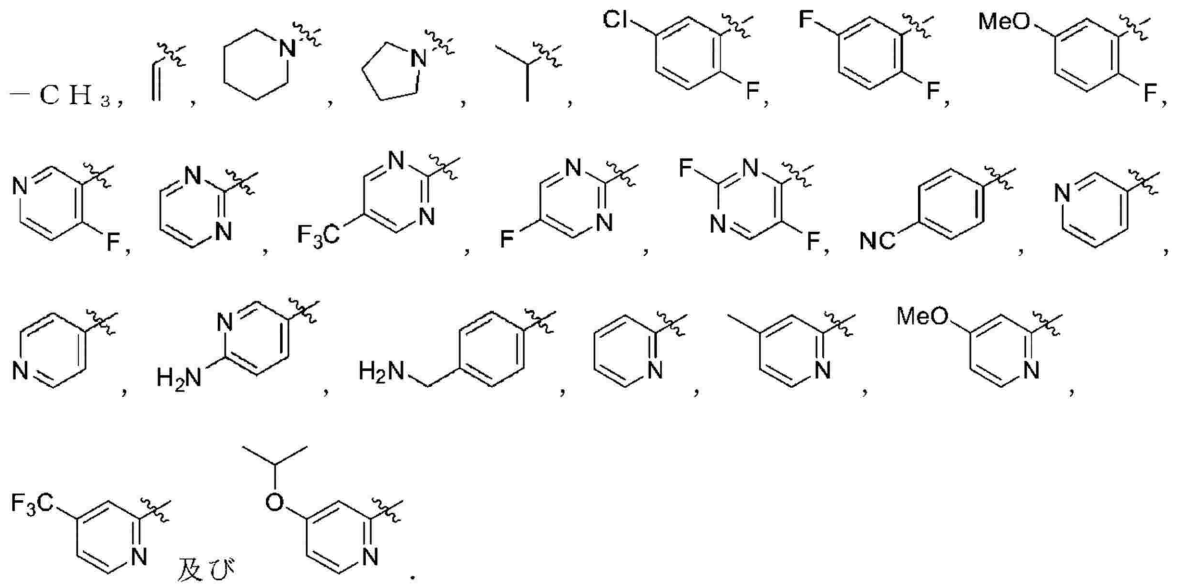


からなる群から選択される、請求項１１２～１１６のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１８】
Ｚが直接結合である、請求項１１２～１１５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１１９】
R_3が、Ｈ、－CH_2OH及び－CH_3からなる群から選択される、請求項１１８に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１２０】
Ａが直接結合である、請求項１１２～１１９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１２１】
Ｙが、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_5によって置換されているアリーレン及びヘテロアリーレンからなる群から選択される、請求項１１２～１２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１２２】
Ｙが、
【化８７】

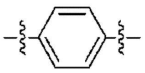


からなる群から選択される、請求項１１２～１２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１２３】
R_2が、
【化８８】



からなる群から選択される、請求項１２２に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１２４】
Ｙが

【化８９】

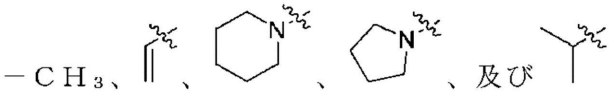


である、請求項１１２～１２０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２５】

R_2が、

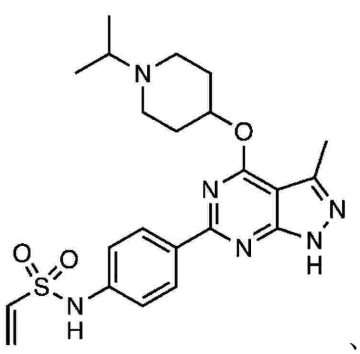
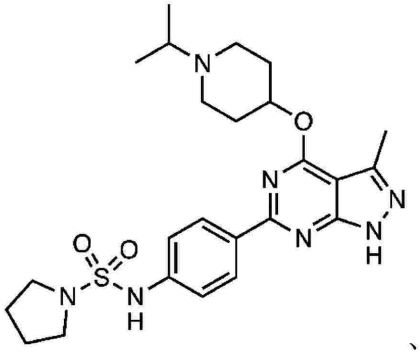
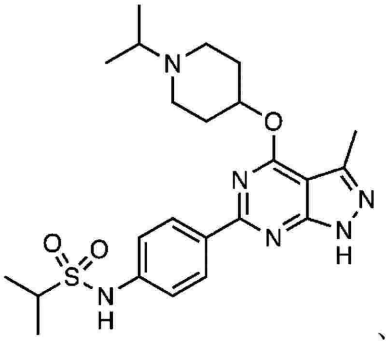
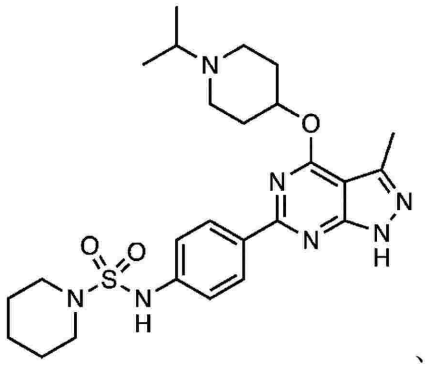
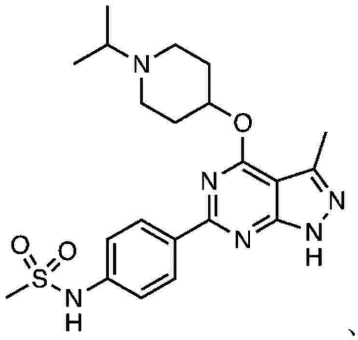
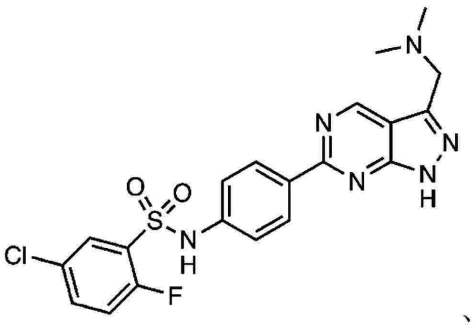
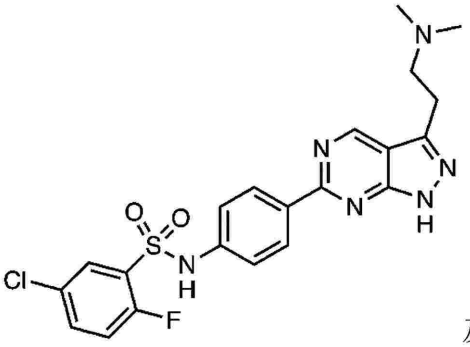
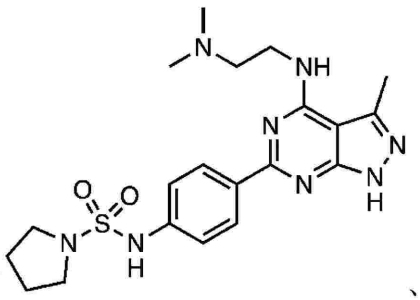
【化９０】



からなる群から選択される、請求項１２４に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２６】

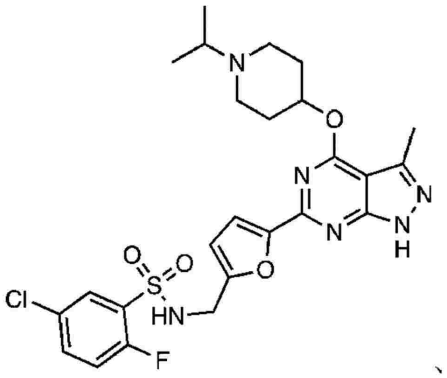
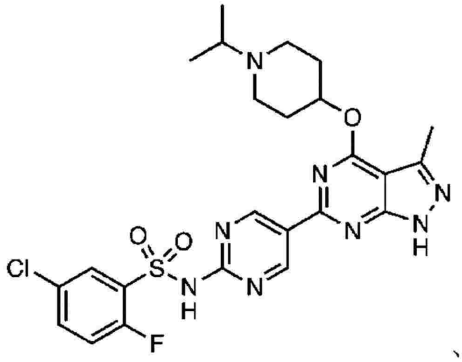
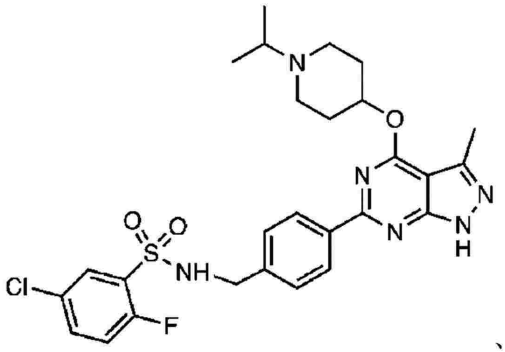
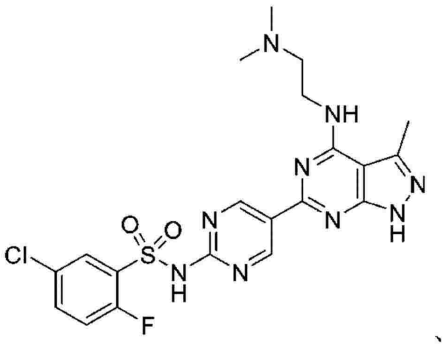
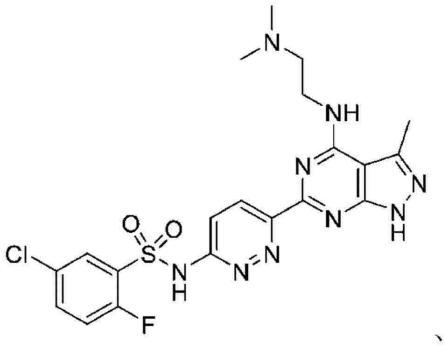
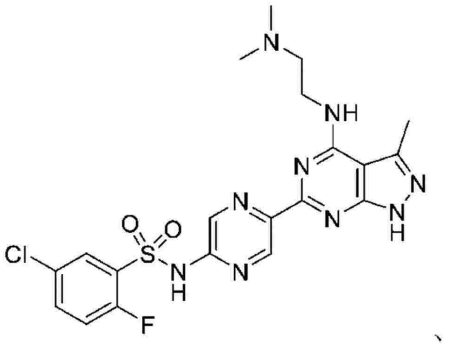
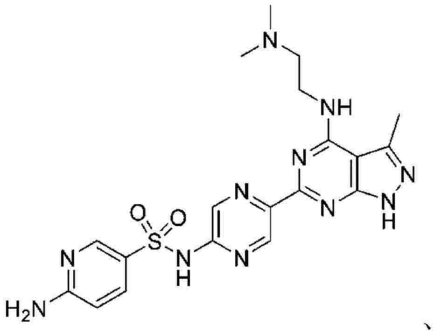
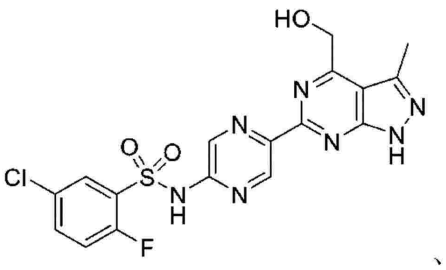
【化９１】


、

、

、

、

、

、


及び
、

からなる群から選択される化合物、
又はその薬学的に許容され得る塩。

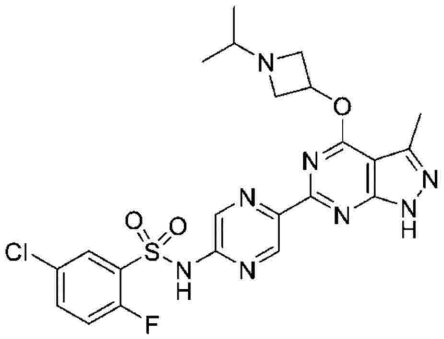
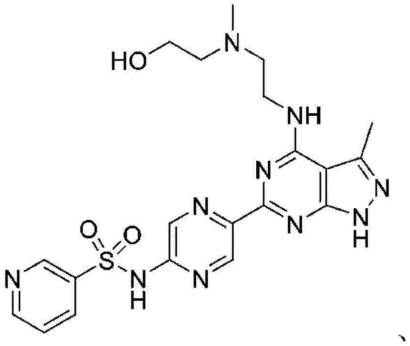
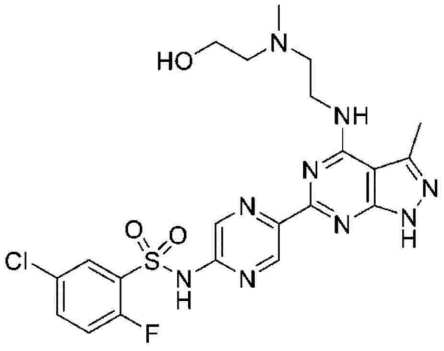
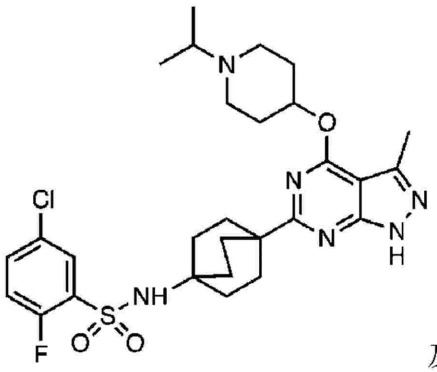
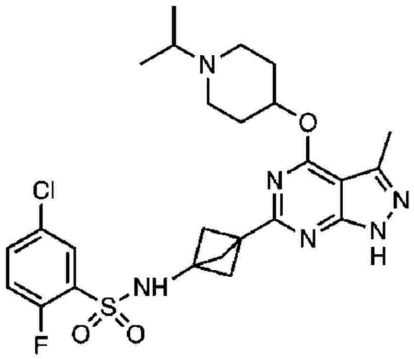
【請求項１２７】

【化９２】


、

、

、

、

、

、

、

。

50

【化９３】

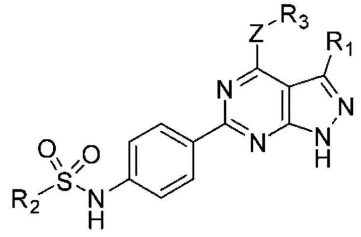

、

、

、

及び


からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２８】

式ＩＩ：

【化９４】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚは、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$は、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$は、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され；

ｐは、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$は、１又は２個の窒素原子を含む６員の単環式ヘテロ芳香族基であり、Ｒ$_2$は、非

置換であるか、又は１以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ２０で置換されており；
Ｒ２０は、ハロゲン、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＯＲ２１、－Ｎ（Ｒ２２）Ｒ２３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ２４、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル－Ｎ（Ｒ２５）Ｒ２６、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５及びＲ２６は互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ３３及びＲ３４は互いに独立して、－ＣＨ＝Ｏ、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換されており；
Ｒ５０は、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２９】
ＺがＮＨである、請求項１２８に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

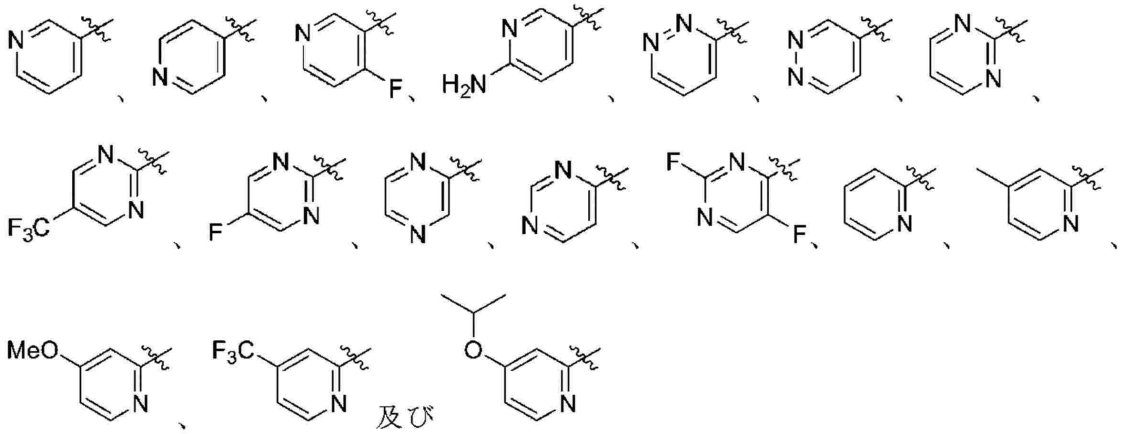
【請求項１３０】
ＺがＯである、請求項１２８に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３１】
Ｒ１がメチルである、請求項１２８～１３０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３２】
ｐが２、３又は４である、請求項１２８～１３１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３３】
Ｒ２が、

【化９５】



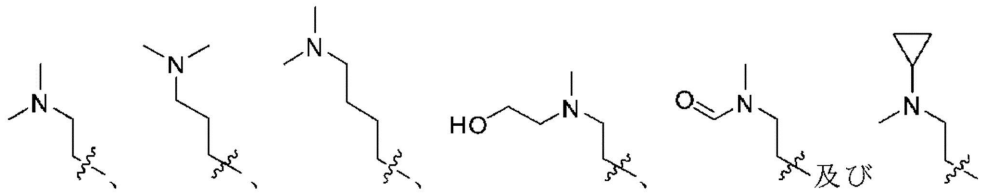
からなる群から選択される、請求項１２８～１３２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３４】
Ｒ３３＝メチルである、請求項１２８～１３３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３５】
Ｒ３４＝メチルである、請求項１２８～１３４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３６】
Ｒ３が、

【化９６】

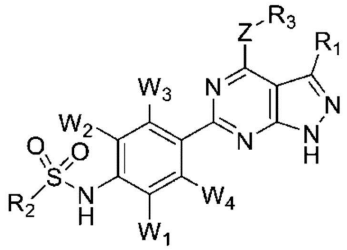


からなる群から選択される、請求項１２８～１３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３７】

式ＩＩＩ：

【化９７】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得るその塩であって、

式中、

Ｚは、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$は、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$は、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され、基－（ＣＨ$_2$）$_p$－の０、１又は２個の水素原子は、独立して、Ｆで置換されており；

ｐは、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Ｒ$_2$は、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ$_{20}$で置換されており；

Ｒ$_{20}$は、ハロゲン－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＯＲ$_{21}$、－Ｎ（Ｒ$_{22}$）Ｒ$_{23}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－ＯＲ$_{24}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－Ｎ（Ｒ$_{25}$）Ｒ$_{26}$、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_{21}$、Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{23}$、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$及びＲ$_{26}$は互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_{33}$及びＲ$_{34}$は互いに独立して、－ＣＨ＝Ｏ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換されており；

Ｒ$_{50}$は、ハロゲン、－ＯＲ$_{27}$、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＣＦ$_3$、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_{27}$は、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、又はＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択され；

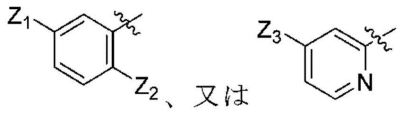
Ｗ$_1$、Ｗ$_2$、Ｗ$_3$、Ｗ$_4$は、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ$_{21}$、－ＳＨ、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３８】

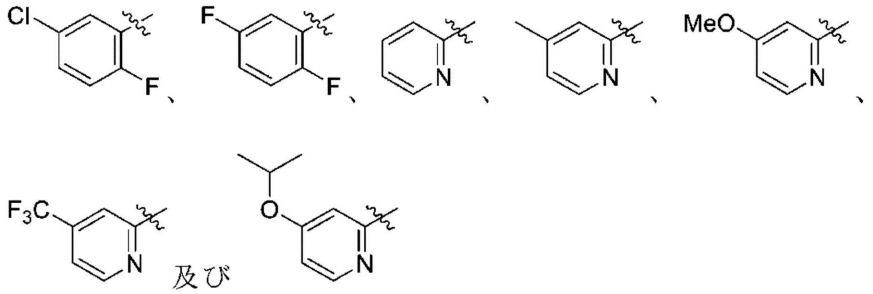
ＺがＮＨである、請求項１３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３９】

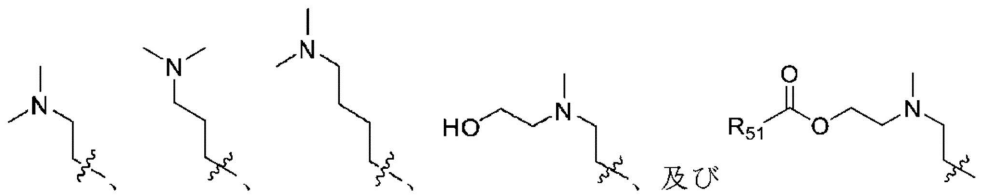
ＺがＯである、請求項１３７に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４０】
R_1がメチルである、請求項１３７～１３９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４１】
ｐが２、３又は４である、請求項１３７～１４０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４２】
R_2が、
【化９８】



であり；
Z_1及びZ_2が、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Z_3が、Ｈ、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択される、請求項１３７～１４１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４３】
R_2が、
【化９９】

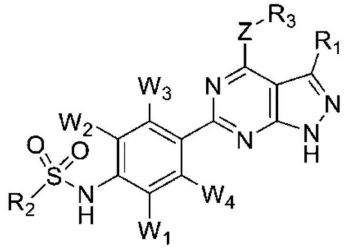


からなる群から選択される、請求項１３７～１４１のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４４】
R_{33}＝メチルである、請求項１３７～１４３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４５】
R_{34}＝メチルである、請求項１３７～１４４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１４６】
R_3が、
【化１００】



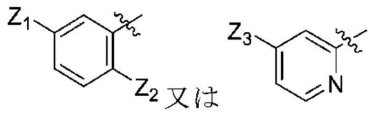
からなる群から選択され、R_{51}が（C_1～C_4）－アルキルである、請求項１３７～

１４３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４７】
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３及びＷ４が、それぞれＨであり；
Ｗ１が、Ｆ又はＣｌであり、Ｗ２、Ｗ３及びＷ４が、それぞれＨであり；又は
Ｗ１及びＷ２がそれぞれＦであり、Ｗ３及びＷ４がそれぞれＨである、請求項１３７～１４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４８】
Ｗ１が、Ｆ又はＣｌであり、Ｗ２がＨであり、Ｗ３がＨであり、Ｗ４がＨである、請求項１３７～１４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４９】
式ＩＩＩ：
【化１０１】



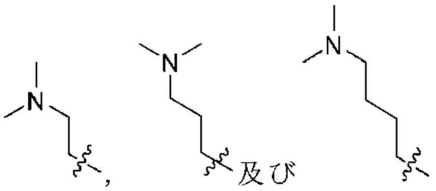
式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚは、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
Ｒ１は、Ｈ及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ３は、－（ＣＨ２）ｐ－Ｎ（Ｒ３３）Ｒ３４であり；
ｐは２、３又は４であり；
Ｒ２は、
【化１０２】



であり；
Ｚ１及びＺ２は、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３は、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ３３及びＲ３４は、互いに独立して、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４は、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ２１、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択され、
Ｒ２１は、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１５０】
Ｒ１がメチルである、請求項１４９に記載の化合物。
【請求項１５１】
Ｒ３が、

【化１０３】

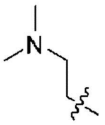


からなる群から選択される、請求項１４９又は１５０に記載の化合物。

【請求項１５２】

R_3が

【化１０４】

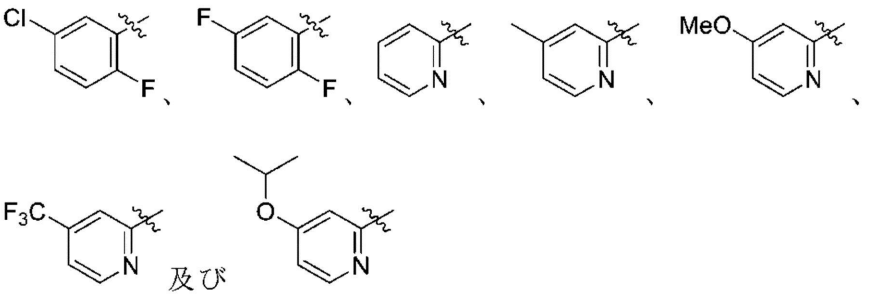


である、請求項１５１に記載の化合物。

【請求項１５３】

R_2が、

【化１０５】



からなる群から選択される、請求項１４９～１５２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５４】

W_1、W_2、W_3及びW_4がそれぞれＨであり；

W_1が、Ｆ又はＣｌであり、W_2、W_3及びW_4が、それぞれＨであり；又は

W_1及びW_2がそれぞれＦであり、W_3及びW_4はそれぞれＨである、請求項１４９～１５３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５５】

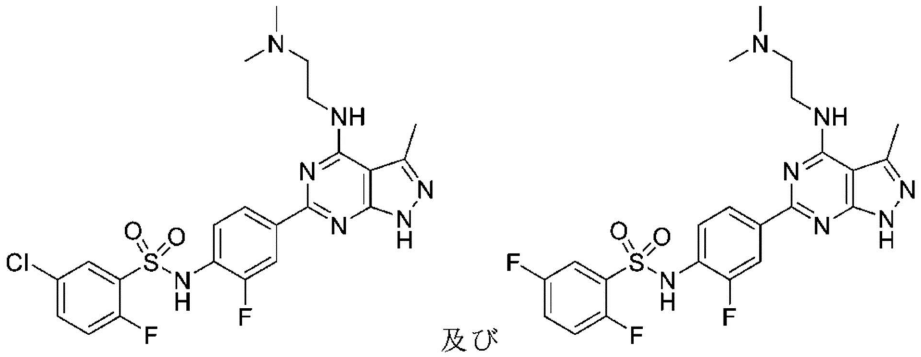
W_1がＦ又はＣｌであり、W_2、W_3及びW_4がそれぞれＨである、請求項１４９～１５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５６】

ＺがＮＨである、請求項１４９～１５５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５７】

【化１０６】

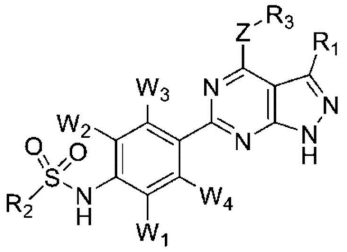


からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１５８】

式ＩＩＩ；

【化１０７】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

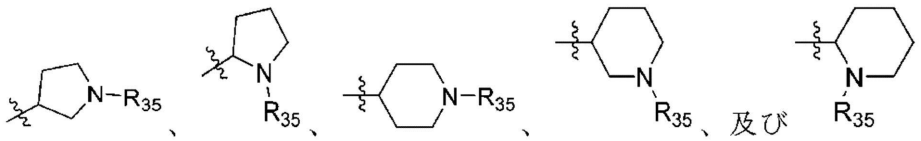
式中、

Ｚは、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R_1は、Ｈ及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

R_3は、

【化１０８】



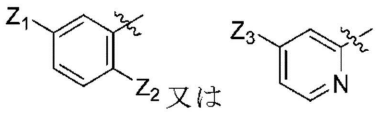
からなる群から選択される窒素含有複素環であり、前記窒素含有複素環の－CH_2－基のいずれかの０、１又は２個の水素は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－CF_3又は（C_1～C_4）－アルキルで置換されており；

R_{35}は、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；

R_{50}は、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；

R_2は、

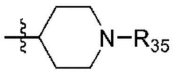
【化１０９】



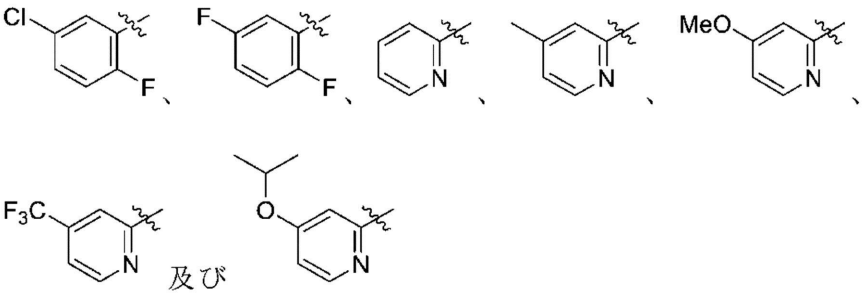
であり；

Z_1及びZ_2が、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ

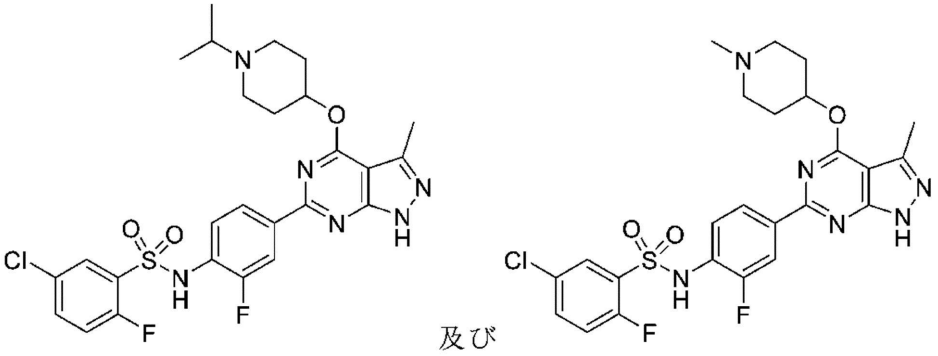
－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１は、Ｆ、ＯＭｅ又はＣｌであり；
Ｗ２は、Ｈ又はＦであり；
Ｗ３はＨであり；
Ｗ４はＨである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１５９】
ＺがＯである、請求項１５８に記載の化合物。
【請求項１６０】
Ｒ１がメチルである、請求項１５８又は１５９に記載の化合物。
【請求項１６１】
Ｒ３が
【化１１０】



である、請求項１５８～１６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６２】
Ｒ３５がメチル又はイソプロピルである、請求項１５８～１６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６３】
Ｗ２がＨである、請求項１５８～１６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６４】
Ｒ２が、
【化１１１】



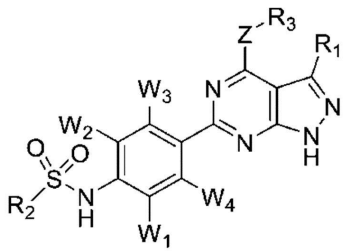
からなる群から選択される、請求項１５８～１６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６５】
【化１１２】



から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１６６】

式ＩＩＩ：

【化１１３】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

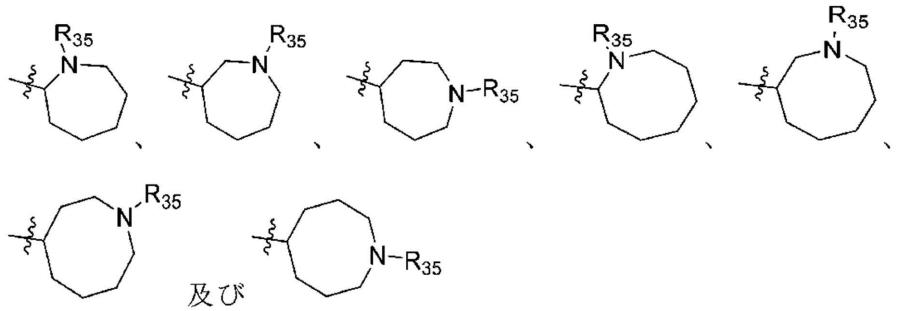
式中、

Ｚは、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R_1は、Ｈ及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

R_3は、

【化１１４】



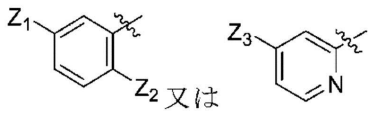
からなる群から選択される窒素含有複素環であり、前記窒素含有複素環の－CH_2－基のいずれかの０、１又は２個の水素は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－CF_3又は（C_1～C_4）－アルキルで置換されており；

R_{35}は、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；

R_{50}は、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；

R_2は、

【化１１５】



であり；

Z_1及びZ_2が、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；

Z_3が、Ｈ、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；

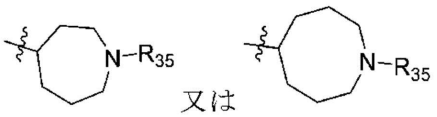
W_1、W_2、W_3、W_4は、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－OR_{21}、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択され、

R_{21}は、Ｈ及び（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。

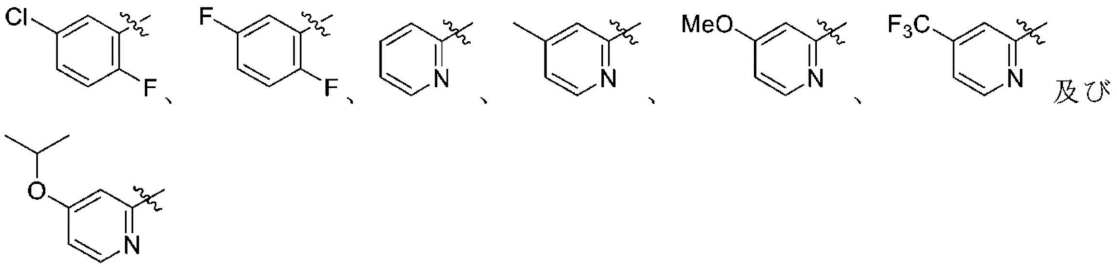
【請求項１６７】

Ｚが Ｏである、請求項１６６に記載の化合物。

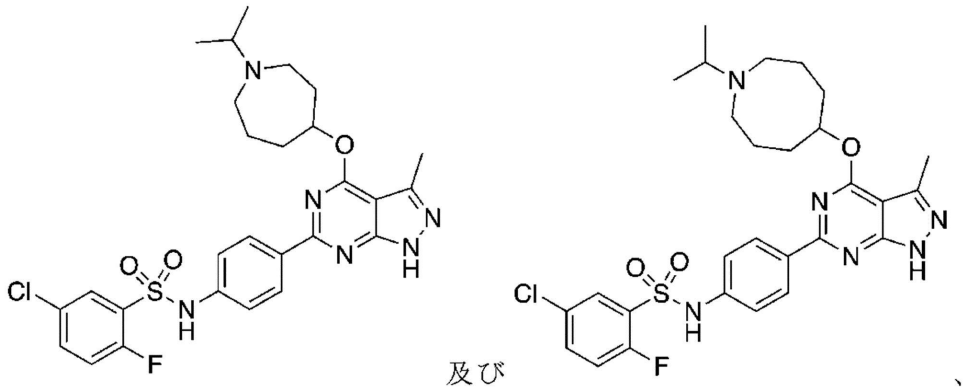
【請求項１６８】
Ｒ$_1$がメチルである、請求項１６６又は１６７に記載の化合物。
【請求項１６９】
Ｒ$_3$が、
【化１１６】



である、請求項１６６～１６８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７０】
Ｒ$_{35}$がメチル又はイソプロピルである、請求項１６６～１６９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７１】
Ｗ$_1$が、Ｈ、Ｆ、ＯＭｅ又はＣｌであり；
Ｗ$_2$が、Ｈ又はＦであり；
Ｗ$_3$がＨであり；
Ｗ$_4$がＨである、請求項１６６～１７０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７２】
Ｗ$_1$がＦであり、Ｗ$_2$がＨであり、Ｗ$_3$がＨであり、Ｗ$_4$がＨである、請求項１６６～１７０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７３】
Ｒ$_2$が、
【化１１７】



からなる群から選択される、請求項１６６～１７２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７４】
【化１１８】



からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１７５】
請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩と、少なくとも１種の薬学的に許容され得る担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項１７６】
ＳＧＫ－１の阻害剤としての、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１７７】
前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、パーキンソン病又はラフォラ病の処置のための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項１７８】
てんかんの処置ための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項１７９】
ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される心血管疾患の処置のための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１８０】
ＱＴ延長症候群の処置のための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１８１】
前記ＱＴ延長症候群が遺伝性ＱＴ延長症候群である、請求項１８０に記載の使用。
【請求項１８２】
前記ＱＴ延長症候群が後天性ＱＴ延長症候群である、請求項１８０に記載の使用。
【請求項１８３】
対象においてＳＧＫ－１を阻害する医薬を製造するための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１８４】
前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、パーキンソン病又はラフォラ病の処置のための医薬を製造するための、請求項１～１７４のいずれか１項に記載の化合物の使用。
【請求項１８５】
てんかんの処置のための医薬を製造するための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項１８６】
ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される心血管疾患の処置のための医薬を製造するための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１８７】
ＱＴ延長症候群の処置のための医薬を製造するための、請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用。
【請求項１８８】
前記ＱＴ延長症候群が遺伝性ＱＴ延長症候群である、請求項１８７に記載の使用。
【請求項１８９】
前記ＱＴ延長症候群が後天性ＱＴ延長症候群である、請求項１８７に記載の使用。
【請求項１９０】
治療有効量の請求項１～１７４のいずれか１項に記載の化合物を対象に投与することを含む、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌、パーキンソン病又はラフォラ病の処置方法。
【請求項１９１】
治療有効量の請求項１～１７４のいずれか１項に記載の化合物を対象に投与することを含む、てんかんの処置方法。
【請求項１９２】
心血管疾患の処置方法であって、治療有効量の請求項１～１７４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含み、前記心血管疾

患が、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される、方法。

【請求項１９３】

治療有効量の請求項１～１７４のいずれか１項に記載の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む、ＱＴ延長症候群の処置方法。

【請求項１９４】

前記ＱＴ延長症候群が遺伝性ＱＴ延長症候群である、請求項１９３に記載の方法。

【請求項１９５】

前記ＱＴ延長症候群が後天性ＱＴ延長症候群である、請求項１９３に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

技術分野は、ＳＧＫ－１を阻害するピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル－スルホンアミド誘導体及び医薬組成物に関し、より詳細には、ＱＴ延長症候群などのＳＧＫ－１阻害によって処置可能な心臓の状態を処置するためのピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル－スルホンアミド誘導体及び医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＱＴ延長症候群（ＬＱＴＳ）は、心臓の電気系の異常であり、心拍後の心臓の再分極が影響を受ける。ＬＱＴＳは、不整脈のリスクを増加させ、その結果、失神、溺水又は突然死さえももたらす可能性がある。ＬＱＴＳの遺伝的原因がいくつか同定されており、突然変異の大部分は、３つの主要な心臓イオンチャネルをコードする遺伝子（ＫＣＮＱ１、ＫＣＮＨ２及びＳＣＮ５ａ）に見られる。

【０００３】

心臓に対するアドレナリンの効果を低下させることによって心拍数を低下させるベータ遮断薬の使用、心拍を調節する神経に対する手術、及び又は植込み型除細動器の使用など、ＬＱＴＳにはいくつかの既存の処置選択肢がある。しかしながら、既存の処置選択肢のいずれも、根本的な機構的問題に対処していない。

【０００４】

セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ（ＳＧＫ－１）（血清／グルココルチコイド調節キナーゼ１としても知られている）は、ストレスに対する細胞の応答において役割を果たすプロテインキナーゼである。ＳＧＫ－１は、特定のカリウム、ナトリウム及びクロライドチャネルを活性化する。例えば、ＳＧＫ－１は、浸透圧ストレス中にミオイノシトールトランスポーターを調節することが知られている。ＳＧＫ－１阻害剤の使用は、ＬＱＴＳの処置のために国際公開第２０１５０４８５３１号に報告されている。しかしながら、ＬＱＴＳなどの心臓の異常の処置のためのＳＧＫ－１阻害剤の開発にはいくつかの課題が残っている。

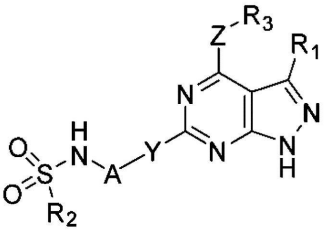
【発明の概要】

【０００５】

一態様では、式Ｉ：

【０００６】

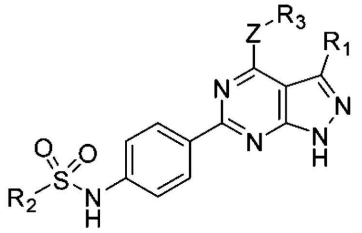
【化１】



式Ｉ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、直接結合、Ｏ、Ｓ、ＣＨ（Ｒ９）及びＮ（Ｒ１０）からなる群から選択され；
Ｒ１が、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択され；
Ｒ３が、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキル、Ｒ３０、及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｒ３０からなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ３１によって置換されており；
Ｒ３０が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ３２で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基であり；
Ｒ３１が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＦ３、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ３３）－Ｒ３４及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ３２が、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｏ－Ｒ３７、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ３８）－Ｒ３９、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ４０）－Ｒ４１、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ４２）－Ｒ４３からなる群から選択され；
Ａが、直接結合又は－ＣＨ２－であり；
Ｙが、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５で置換されているカルボシクリレン及びヘテロシクリレンからなる群から選択され；
Ｒ５が、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｙが１，４－フェニレンではない場合、又はＹが１，４－フェニレンであり、Ｒ１が－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９である場合、Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルケニル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルキニル、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若しくは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族の複素環式基からなる群から選択され；Ｒ２は、非置換であるか、又は１個以上の同一又は異なる置換基Ｒ２０で置換されており；
Ｙが１，４－フェニレンであり、Ｒ１がＨ、Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、又は－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７である場合、Ｒ２は、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルケニル、（Ｃ２～Ｃ４）－アルキニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若しくは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、又は部分的に不飽和複素環式基からなる群から選択され；Ｒ２は、非置換であるか、又は１個以上の同一又は異なる置換基Ｒ２０で置換されており；
Ｒ２０が、ハロゲン、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＯＲ２１、－Ｎ（Ｒ２２）Ｒ２３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ２４、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ２５）Ｒ２６及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、Ｒ１９、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、Ｒ４２及びＲ４３が互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群

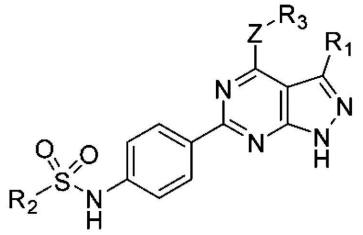
から選択され；
　R_{33}及びR_{34}が、互いに独立して、H、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルは非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；
　R_{50}が、ハロゲン、－OH、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０００７】
　一態様では、式ＩＩ：
【０００８】
【化２】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
　式中、
　Zが、O、CH_2、S及びNHからなる群から選択され；
　R_1が、H及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；
　R_3が、－（CH_2）$_p$－N（R_{33}）R_{34}からなる群から選択され；
　pが、１、２、３又は４であり；
　R_2が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から選択され、R_2が、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており；
　R_{20}が、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}及び－CNからなる群から選択され；
　R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}及びR_{26}が互いに独立して、H及び（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択され；
　R_{33}及びR_{34}が互いに独立して、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；
　R_{50}が、ハロゲン、－OH、－O－（C_1～C_4）－アルキル、CF_3及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０００９】
　別の態様では、式ＩＩ：
【００１０】

【化３】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚが、直接結合、Ｏ、Ｓ、ＣＨ（Ｒ９）及びＮ（Ｒ１０）からなる群から選択され；

Ｒ１が、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択され；

Ｒ３が、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキル、Ｒ３０、及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｒ３０からなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ３１によって置換されており；

Ｒ３０が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ３２で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基であり；

Ｒ３１が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＦ３、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ３３）－Ｒ３４及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ３２が、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｏ－Ｒ３７、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ３８）－Ｒ３９、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ４０）－Ｒ４１、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ４２）－Ｒ４３からなる群から選択され；

Ｒ２が、１又は２個の窒素原子を含む６員の単環式ヘテロ芳香族基であり、Ｒ２は、非置換であるか、又は１以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ２０で置換されており；

Ｒ２０が、ハロゲン、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＯＲ２１、－Ｎ（Ｒ２２）Ｒ２３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ２４、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ２５）Ｒ２６、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、Ｒ１９、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、Ｒ４２及びＲ４３が互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ３３及びＲ３４が、互いに独立して、Ｈ、－ＣＨ＝Ｏ、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルは非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換されており；

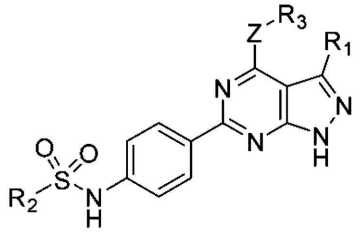
Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００１１】

更に別の態様では、式ＩＩ：

【００１２】

【化４】



式ＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚが、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$が、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$が、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され；

ｐが、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$が、１又は２個の窒素原子を含む６員の単環式ヘテロ芳香族基であり、Ｒ$_2$は、非置換であるか、又は１以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ$_{20}$で置換されており；

Ｒ$_{20}$が、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＯＲ$_{21}$、－Ｎ（Ｒ$_{22}$）Ｒ$_{23}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－ＯＲ$_{24}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－Ｎ（Ｒ$_{25}$）Ｒ$_{26}$、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_{21}$、Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{23}$、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$及びＲ$_{26}$が互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_{33}$及びＲ$_{34}$が互いに独立して、－ＣＨ＝Ｏ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換されており；

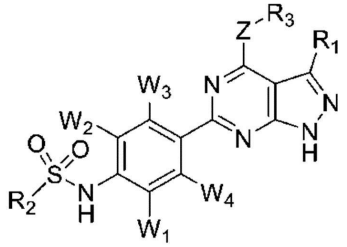
Ｒ$_{50}$が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００１３】

別の態様では、式ＩＩＩ：

【００１４】

【化５】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚが、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$が、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$が、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され、基－（ＣＨ$_2$）$_p$－の０、１又は２個の水素原子は、独立して、Ｆで置換されており；

ｐが、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から

選択され、R_2が、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており；

R_{20}が、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され；

R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}及びR_{26}が互いに独立して、H及び（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択され；

R_{33}及びR_{34}が互いに独立して、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；

R_{50}が、ハロゲン、－OR_{27}、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3、及び－CNからなる群から選択され；

R_{27}が、H、－C（＝O）－（C_1～C_4）－アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、又はP（＝O）（OH）$_2$からなる群から選択され；

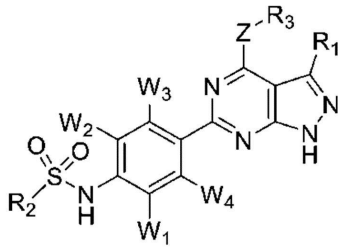
W_1、W_2、W_3、W_4が、互いに独立して、H、ハロゲン、－OR_{21}、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００１５】

別の態様では、式ＩＩＩ：

【００１６】

【化６】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R_1が、H及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

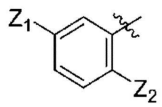
R_3が、－（CH_2）$_p$－N（R_{33}）R_{34}であり；

ｐが２、３又は４であり；

R_2が

【００１７】

【化７】



であり；

Z_1及びZ_2が互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＭｅ及び－ＣＮからなる群から選択され；

R_{33}及びR_{34}が、互いに独立して、（C_1～C_4）－アルキルであり；

W_1、W_2、W_3、W_4が、互いに独立して、H、ハロゲン、－OR_{21}、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、及び－CNからなる群から選択され、

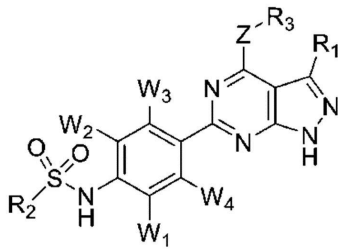
Ｒ２１が、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００１８】

別の態様では、式ＩＩＩ：

【００１９】

【化８】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

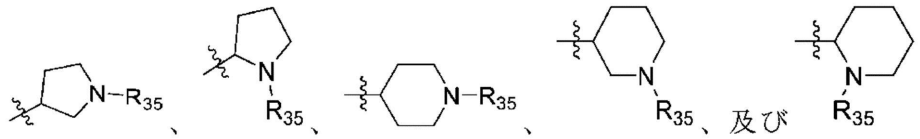
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ１が、Ｈ及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ３が、

【００２０】

【化９】



からなる群から選択される窒素含有複素環であり、窒素含有複素環の－ＣＨ２－基のいずれかの０、１又は２個の水素が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＦ３又は（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルで置換されており；

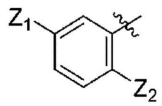
Ｒ３５が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；

Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ２が

【００２１】

【化１０】



であり；

Ｚ１及びＺ２が互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＭｅ及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｆ又はＯＭｅであり；

Ｗ２が、Ｈ又はＦであり；

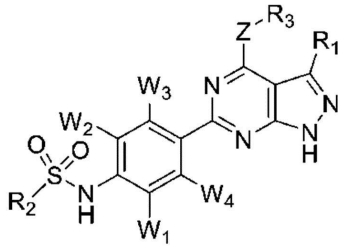
Ｗ３がＨであり；

Ｗ４がＨである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００２２】

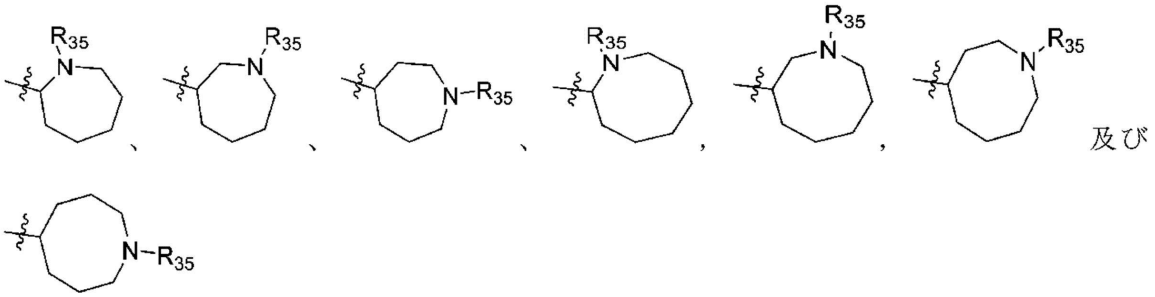
別の態様では、式ＩＩＩ：

【００２３】
【化１１】

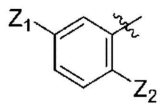


式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
Ｒ１が、Ｈ及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ３が、
【００２４】
【化１２】

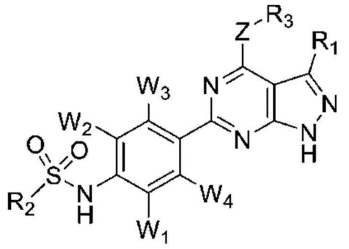


からなる群から選択される窒素含有複素環であり、窒素含有複素環の－ＣＨ２－基のいずれかの０、１又は２個の水素が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＦ３又は（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルで置換されており；
Ｒ３５が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；
Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ２が
【００２５】
【化１３】



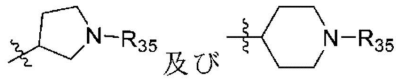
であり；
Ｚ１及びＺ２が互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＭｅ及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４が、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ２１、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択され、
Ｒ２１が、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【００２６】
別の態様では、式ＩＩＩ：

【００２７】
【化１４】

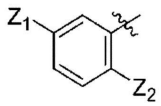


式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
R_1が、（C_1～C_4）－アルキルであり；
R_3が、－（CH_2）$_p$－Ｎ（R_{33}）R_{34}、
【００２８】
【化１５】

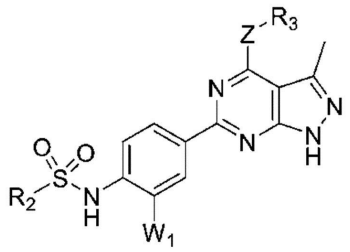


からなる群から選択され；
ｐが２、３又は４であり；
R_{33}、R_{34}及びR_{35}が、互いに独立して、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；
R_{50}が、ハロゲン、－OR_{27}、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；
R_{27}が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）－アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、又はＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択され；
R_2が
【００２９】
【化１６】



であり；
Z_1及びZ_2が互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＭｅ及び－ＣＮからなる群から選択され；
W_1が、Ｆ又はＯＭｅであり；
W_2がＨであり；
W_3がＨであり；
W_4がＨである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【００３０】
更に別の態様では、式ＩＶ：
【００３１】

【化１７】

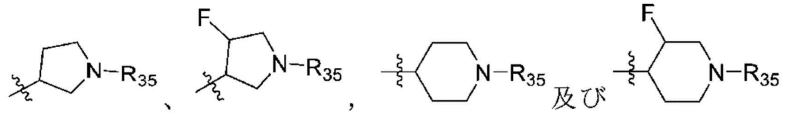


式ＩＶ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
Ｒ３が、－（ＣＨ２）ｐ－Ｎ（Ｒ３３）Ｒ３４、

【００３２】

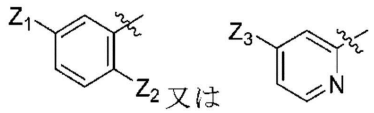
【化１８】



からなる群から選択され、
ｐが２、３又は４であり；
Ｒ３３及びＲ３４が、互いに独立して、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；
Ｒ３５が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；
Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＲ２７、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択され；
Ｒ２が、

【００３３】

【化１９】



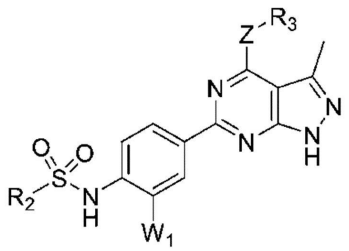
であり；
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１がハロゲンである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３４】

別の態様では、式ＩＶ：

【００３５】

【化２０】



式ＩＶ

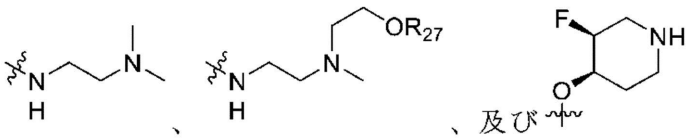
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｚ－Ｒ３が、

【００３６】

【化２１】

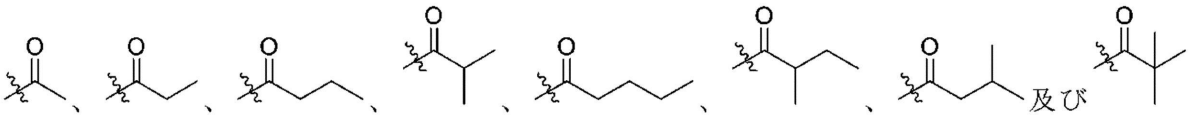


からなる群から選択され；

Ｒ２７が、Ｈ、

【００３７】

【化２２】

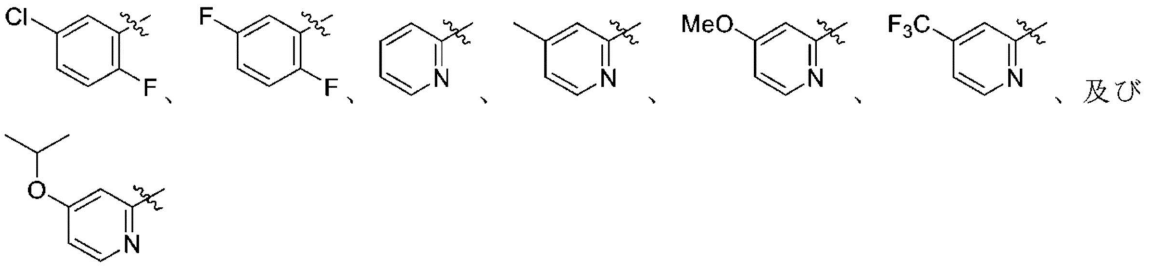


からなる群から選択され；

Ｒ２が、

【００３８】

【化２３】



からなる群から選択され；

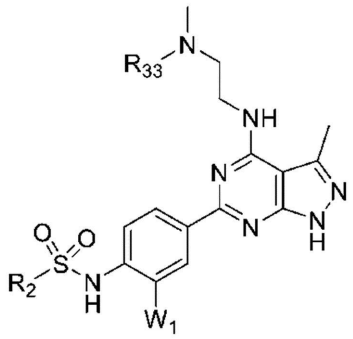
Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３９】

別の態様では、式Ｖ：

【００４０】

【化２４】



式Ｖ

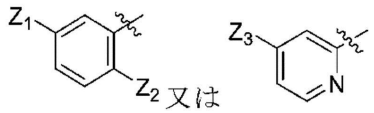
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｒ２が、

【００４１】

【化２５】



であり；

Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ３３が、－ＣＨ３又は－（ＣＨ２）－（ＣＨ２）－ＯＲ２７であり；

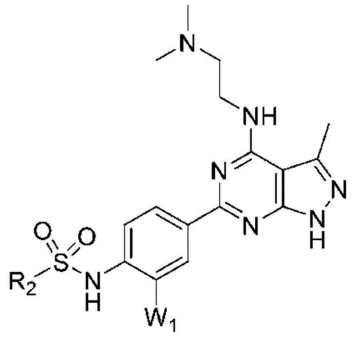
Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４２】

一態様では、式Ｖｂ：

【００４３】

【化２６】



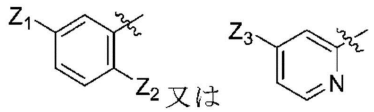
式Ｖｂ

式中、

Ｒ２が、

【００４４】

【化２７】



であり；

Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

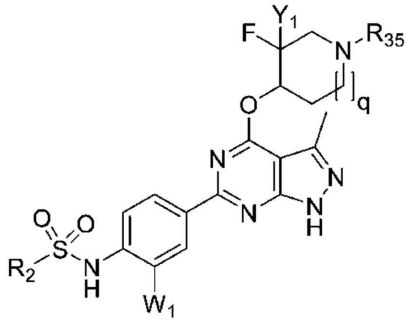
Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４５】

別の態様では、式ＶＩ：

【００４６】

【化２８】



式ＶＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

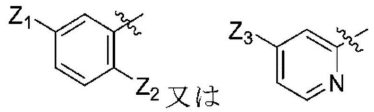
Ｙ１が、Ｈ又はＦであり；

ｑが０又は１であり；

Ｒ２が、

【００４７】

【化２９】



であり；

Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ３５が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；

Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＲ２７、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択される、化合

物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４８】

更に別の態様では、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩と、少なくとも１種の薬学的に許容され得る担体又は賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【００４９】

更に別の態様では、ＳＧＫ－１の阻害剤としての、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用が提供される。例えば、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩は、前立腺癌又はてんかんの処置に使用することができる。例えば、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩は、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される心血管疾患の処置に使用することができる。より詳細には、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩は、ＱＴ延長症候群の処置に使用することができる。

【００５０】

別の態様では、対象においてＳＧＫ－１を阻害する医薬を製造するための、本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩の使用が提供される。例えば、医薬は前立腺癌の処置のためのものであってもよい。例えば、医薬はてんかんの処置のためのものであってもよい。例えば、医薬は、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される心血管疾患の処置のためのものであってもよい。より詳細には、医薬はＱＴ延長症候群の処置に使用されてもよい。

【００５１】

別の態様では、ＳＧＫ－１媒介機構に関連する他の状態の処置方法が提供される。このような状態としては、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌（例えば、耐性乳癌）、パーキンソン病及びラフォラ病のうちの少なくとも１つを挙げることができるが、これらに限定されない。

【００５２】

別の態様では、前立腺癌の処置方法が提供される。本方法は、治療有効量の本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む。本方法は、治療有効量の本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む。

【００５３】

別の態様では、心血管疾患の処置方法が提供される。本方法は、治療有効量の本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む。心血管疾患は、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、及びステント不全からなる群から選択される。

【００５４】

別の態様では、ＱＴ延長症候群の処置方法が提供される。本方法は、治療有効量の本明細書で定義される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩を対象に投与することを含む。

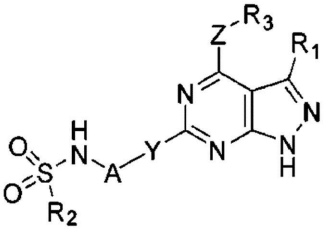
【発明を実施するための形態】

【００５５】

本明細書は、式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容され得る塩に関する。

【００５６】

【化３０】



式Ｉ

【００５７】

式Ｉの化合物、及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、プロテインキナーゼ活性、具体的には血清及び糖質コルチコイド調節キナーゼアイソフォーム１（ＳＧＫ－１）の活性を調節する薬理学的に活性な化合物である。式Ｉの化合物、又はそれらの薬学的に許容され得る塩は、ＳＧＫ－１活性が不適切である状態の処置に適し得る。そのような状態の非限定的な例としては、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、ステント不全、前立腺癌及びてんかんを挙げることができる。式Ｉの化合物、及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、本明細書でより詳細に説明される。

【００５８】

定義

特に明記しない限り、本明細書で使用される以下の用語及び語句は、以下の意味を有することを意図している。特定の用語又は句が具体的に定義されていないという事実は、不定性又は明確性の欠如と相関されるべきではなく、むしろ本明細書の用語は、それらの通常の意味の範囲内で使用される。本明細書で商品名が使用される場合、商品名製品及び商品名製品の活性医薬成分を独立して含むことが意図される。

【００５９】

「アルキル」は、第一級、第二級又は第三級炭素原子を含有する炭化水素である。例えば、アルキル基は、１～２０個の炭素原子（すなわち、C_1～C_{20}アルキル）、１～８個の炭素原子（すなわち、C_1～C_8アルキル）、又は１～４個の炭素原子（すなわち、C_1～C_4アルキル）を有することができる。適切なアルキル基の例としては、メチル（Ｍｅ、－CH_3）、エチル（Ｅｔ、－CH_2CH_3）、１－プロピル（ｎ－Ｐｒ、ｎ－プロピル、－$CH_2CH_2CH_3$）、２－プロピル（ｉ－Ｐｒ、ｉ－プロピル、－$CH(CH_3)_2$）、１－ブチル（ｎ－Ｂｕ、ｎ－ブチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－メチル－１－プロピル（ｉ－Ｂｕ、ｉ－ブチル、－$CH_2CH(CH_3)_2$）、２－ブチル（ｓ－Ｂｕ、ｓ－ブチル、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、２－メチル－２－プロピル（ｔ－Ｂｕ、ｔ－ブチル、－$C(CH_3)_3$）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル、－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、３－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、２－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）、１－ヘキシル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ヘキシル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$）、３－ヘキシル（－$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$）、２－メチル－２－ペンチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)C(CH_3)_3$、及びオクチル（－$(CH_2)_7CH_3$）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６０】
「アルコキシ」は、式－Ｏ－アルキルを有する基を意味し、式中、上で定義したアルキル基は、酸素原子を介して親分子に結合している。アルコキシ基のアルキル部分は、１～２０個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{20}$アルコキシ）、１～１２個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{12}$アルコキシ）又は１～４個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルコキシ）を有することができる。適切なアルコキシ基の例としては、メトキシ（－Ｏ－$ＣＨ_{3}$又は－ＯＭｅ）、エトキシ（－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$又は－ＯＥｔ）、ｔ－ブトキシ（－Ｏ－$Ｃ（ＣＨ_{3}）_{3}$又は－ＯｔＢｕ）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６１】
「ハロアルキル」は、アルキル基の１つ以上の水素原子がハロゲン原子で置換されている上記に定義されるアルキル基である。ハロアルキル基のアルキル部分は、１～２０個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{20}$ハロアルキル）、１～１２個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{12}$ハロアルキル）、又は１～４個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$ハロアルキル）を有することができる。適切なハロアルキル基の例としては、$－ＣＦ_{3}$、$－ＣＨＦ_{2}$、$－ＣＦＨ_{2}$、$－ＣＨ_{2}ＣＦ_{3}$などが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６２】
「シクロアルキル」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、シクロオクチル、シクロノニル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル及びビシクロ［５．２．０］ノナニルが挙げられるが、これらに限定されない単環式又は二環式炭素環官能基を意味する。シクロアルキルは、３～１２個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{12}$シクロアルキル）、３～７個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{7}$シクロアルキル）又は３～６個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{6}$シクロアルキル）を有することができる。別段示されない限り、「（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{7}$）シクロアルキル」という用語は、３～８個の炭素を含むシクロアルキル基を指す。したがって、「（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{7}$）シクロアルキル」という用語は、３～７個の炭素を含む単環式シクロアルキル基、及び６～７個の炭素を含む二環式シクロアルキル基を包含する。
【００６３】
「アルケニル」は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、ｓｐ２二重結合を有する一級、二級又は三級炭素原子を含む炭化水素である。例えば、アルケニル基は、２～２０個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{20}$アルケニル）、２～１２個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{12}$アルケニル）又は２～６個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルケニル）を有することができる。適切なアルケニル基の例としては、エチレン、ビニル（$－ＣＨ＝ＣＨ_{2}$）、アリル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ＝ＣＨ_{2}$）、シクロペンテニル（$Ｃ_{5}Ｈ_{7}$）、及び５－ヘキセニル（$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ＝ＣＨ_{2}$）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００６４】
「アルキニル」は、少なくとも１つの不飽和部位、すなわち炭素－炭素、ｓｐ三重結合を有する一級、二級又は三級炭素原子を含む炭化水素である。例えば、アルキニル基は、２～２０個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{20}$アルキニル）、２～１２個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{12}$アルキニル）又は２～６個の炭素原子（すなわち、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{6}$アルキニル）を有することができる。適切なアルキニル基の例としては、アセチレン（$－Ｃ≡ＣＨ$）、プロパルギル（$－ＣＨ_{2}Ｃ＝ＣＨ$）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【００６５】
「アルキレン」は、親アルカンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することによって誘導される２つの一価ラジカル中心を有する飽和、分岐又は直鎖の炭化水素ラジカルを指す。例えば、アルキレン基は、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレン基としては、メチレン（$－ＣＨ_{2}－$）、１，１－エチレン（$－ＣＨ（ＣＨ_{3}）－$）、１，２－エ

チレン（－CH_2CH_2－）、１，１－プロピレン（－CH（CH_2CH_3）－）、１，２－プロピレン（－CH_2CH（CH_3）－）、１，３－プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）、１，４－ブチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６６】

「アルケニレン」は、親アルケンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することによって誘導される２つの一価ラジカル中心を有する不飽和、分岐又は直鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、アルケニレン基は、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子を有することができる。典型的なアルケニレンラジカルとしては、１，２－エチレン（－CH＝CH－）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６７】

「アルキニレン」は、親アルキンの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することによって誘導される２つの一価ラジカル中心を有する不飽和、分岐又は直鎖炭化水素ラジカルを指す。例えば、アルキニレン基は、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキニレンラジカルとしては、アセチレン（－C≡C－）、プロパルギル（－CH_2C＝C－）、及び４－ペンチニル（－$CH_2CH_2CH_2$C＝C－）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６８】

「アリール」は、親芳香環系の単一の炭素原子から１個の水素原子を除去することによって誘導される一価芳香族炭化水素ラジカルを意味する。例えば、アリール基は、６～２０個の炭素原子、６～１４個の炭素原子、又は６～１２個の炭素原子を有することができる。典型的なアリール基としては、ベンゼン（例えば、フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニルなどに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００６９】

「アリーレン」は、親アリールの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することによって誘導される２つの一価ラジカル中心を有する上記に定義されるアリールを指す。典型的なアリーレンラジカルとしては、フェニレン、例えば１，４－フェニレンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７０】

「アリールアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はｓｐ３炭素原子に結合した水素原子の１つがアリールラジカルで置換されている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なアリールアルキル基としては、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、６～２０個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は１～６個の炭素原子であり、アリール部分は６～１４個の炭素原子である。

【００７１】

「アリールアルケニル」は、炭素原子、典型的には末端又はｓｐ３炭素原子だけでなくｓｐ２炭素原子に結合した水素原子の１つがアリールラジカルで置換されている非環式アルケニルラジカルを指す。アリールアルケニルのアリール部分は、例えば、本明細書に開示されるアリール基のいずれかを含むことができ、アリールアルケニルのアルケニル部分は、例えば、本明細書に開示されるアルケニル基のいずれかを含むことができる。アリールアルケニル基は、６～２０個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルケニル部分は１～６個の炭素原子であり、アリール部分は６～１４個の炭素原子である。

【００７２】

「アリールアルキニル」は、炭素原子、典型的には末端又はｓｐ３炭素原子だけでなくｓｐ炭素原子に結合した水素原子の１つがアリールラジカルで置換されている非環式アル

キニルラジカルを指す。アリールアルキニルのアリール部分は、例えば、本明細書に開示されるアリール基のいずれかを含むことができ、アリールアルキニルのアルキニル部分は、例えば、本明細書に開示されるアルキニル基のいずれかを含むことができる。アリールアルキニル基は、６～２０個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキニル部分は１～６個の炭素原子であり、アリール部分は６～１４個の炭素原子である。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを指す。

【００７４】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも１つのハロゲンで置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。本明細書で使用される分岐又は直鎖「ハロアルキル」基の例としては、１つ以上のハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードで独立して置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、及びｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。「ハロアルキル」という用語は、－CF_3のようなパーフルオロアルキル基などの置換基を含むと解釈すべきである。

【００７５】

アルキル、アリール、アリールアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、及び本明細書で使用される他の基、例えば「置換アルキル」、「置換シクロアルキル」、「置換アリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロシクリル」、及び「置換カルボシクリル」に関する「置換」という用語は、１つ以上の水素原子がそれぞれ独立して非水素置換基で置換されている基、アルキル、アルキレン、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、カルボシクリルをそれぞれ意味する。典型的な置換基としては、－Ｘ、－Ｒ、－Ｏ－、＝Ｏ、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｓ－、－NR_2、－Ｎ（＋）R_3、＝ＮＲ、－CX_3、－CRX_2、－CR_2X、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－Ｎ＝Ｃ＝Ｏ、－ＮＣＳ、－ＮＯ、－NO_2、＝N_2、－N_3、－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（＝Ｏ）ＯＲ、－ＮＲＣ（＝Ｏ）ＮＲＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲＲ、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ、－ＮＲＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ、－ＮＲＳ（＝Ｏ）$_2$ＮＲＲ、－ＮＲＳ（＝Ｏ）$_2$ＯＲ、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ）（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｓ）ＯＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲＲ、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲＲ、－Ｃ（＝ＮＲ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（＝ＮＲ）ＮＲＲ（式中、各Ｘは独立してハロゲン：Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであり；各Ｒは、独立して、Ｈ、アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、複素環、又は保護基若しくはプロドラッグ部分である。）が挙げられるが、これらに限定されない。二価の基も同様に置換されていてもよい。

【００７６】

当業者は、「アルキル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」などの部分が１つ以上の置換基で置換されている場合、それらは代替的に「アルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロシクリレン」などの部分（すなわち、親－「アルキル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」部分の水素原子の少なくとも１つが示された置換基で置換されていることを示す）と呼ばれ得ることを認識するであろう。「アルキル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」などの部分が本明細書で「置換されている」と呼ばれるか、又は図式的に置換されていると示される場合（例えば、置換基の数が０～正の整数の範囲である場合、又は場合により置換されていてもよい）、「アルキル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」などの用語は、「アルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロシクリレン」などと交換可能であると理解される。

【００７７】

「ヘテロアルキル」は、１つ以上の炭素原子がＯ、Ｎ、又はＳなどのヘテロ原子で置換されているアルキル基を指す。例えば、親分子に結合しているアルキル基の炭素原子がヘ

テロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、又はＳ）で置換されている場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれアルコキシ基（例えば、－ＯＣＨ$_3$など）、アミン（例えば、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$など）、又はチオアルキル基（例えば、－ＳＣＨ$_3$）である。親分子に結合していないアルキル基の非末端炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、又はＳ）で置換されている場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、アルキルエーテル（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_3$など）、アルキルアミン（例えば、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$など）又はチオアルキルエーテル（例えば、－ＣＨ$_2$－Ｓ－ＣＨ$_3$）である。アルキル基の末端炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、又はＳ）で置換される場合、得られるヘテロアルキル基は、それぞれ、ヒドロキシアルキル基（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＨ）、アミノアルキル基（例えば、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$）又はアルキルチオール基（例えば、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$～ＳＨ）である。ヘテロアルキル基は、例えば、１～２０個の炭素原子、１～１０個の炭素原子、又は１～６個の炭素原子を有することができる。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ヘテロアルキル基は、１～６個の炭素原子を有するヘテロアルキル基を意味する。

【００７８】

本明細書で使用される「複素環」又は「ヘテロシクリル」としては、限定ではなく例として、Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｌｅｏ Ａ．Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６８）、特に１、３、４、６、７、及び９章；「Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ａ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ ｍｏｎｏｇｒａｐｈｓ」（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９５０ ｔｏ ｐｒｅｓｅｎｔ）、特に第１３巻、第１４巻、第１６巻、第１９巻及び第２８巻；並びにＪ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．（１９６０）８２：５５６６に記載されているものが挙げられる。本発明の１つの具体的な実施形態では、「複素環」としては、１つ以上（例えば、１、２、３、又は４つ）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｐ又はＳ）で置換されている、本明細書で定義される「炭素環」が挙げられる。「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、飽和環、部分不飽和環、及び芳香環（すなわち、ヘテロ芳香族環）を含む。複素環としては、縮合、架橋、又はスピロにかかわらず、芳香族及び非芳香族の単環式、二環式、及び多環式環が挙げられる。本明細書中で使用される場合、「複素環」という用語は、「ヘテロアリール」を包含するが、これに限定されない。

【００７９】

複素環の例としては、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、アゼチジニル、２－ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、６Ｈ－１，２，５チアジアジニル、２Ｈ，６Ｈ－１，５，２－ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、２Ｈ－ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、１Ｈ－インダゾリル、プリニル、４Ｈ－キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、４ａＨ－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキシンドリル、ベンゾオキサゾリニル及びイサチノイルが挙げられるが、これらに限定さ

れない。

【００８０】

限定ではなく例として、炭素結合複素環は、ピリジンの２、３、４、５、若しくは６位、ピリダジンの３、４、５、若しくは６位、ピリミジンの２、４、５、若しくは６位、ピラジンの２、３、５、若しくは６位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、若しくはテトラヒドロピロールの２、３、４、若しくは５位、オキサゾール、イミダゾール若しくはチアゾールの２、４、若しくは５位、イソオキサゾール、ピラゾール、若しくはイソチアゾールの３、４、若しくは５位、アジリジンの２若しくは３位、アゼチジンの２、３、若しくは４位、キノリンの２、３、４、５、６、７、若しくは８位、イソキノリンの１、３、４、５、６、７、若しくは８位に結合している。更により典型的には、炭素結合複素環としては、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、５－ピリジル、６－ピリジル、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル、５－ピリダジニル、６－ピリダジニル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル、２－ピラジニル、３－ピラジニル、５－ピラジニル、６－ピラジニル、２－チアゾリル、４－チアゾリル又は５－チアゾリルが挙げられる。

【００８１】

限定ではなく例として、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、２－ピロリン、３－ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、２－イミダゾリン、３－イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、２－ピラゾリン、３－ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、１Ｈ－インダゾールの１位、イソインドリンの２位、モルホリンの４位、及びカルバゾール又はβ－カルボリンの９位に結合している。更により典型的には、窒素結合複素環としては、１－アジリジル、１－アゼテジル、１－ピロリル、１－イミダゾリル、１－ピラゾリル及び１－ピペリジニルが挙げられる。

【００８２】

「ヘテロシクリレン」は、ヘテロシクリルの炭素原子又はヘテロ原子からの水素原子を開価（open valence）で置換することによって誘導される、本明細書で定義されるヘテロシクリルを指す。同様に、「ヘテロアリーレン」は、芳香族ヘテロシクリレンを指す。

【００８３】

「ヘテロシクリルアルキル」は、炭素原子、典型的には末端又はｓｐ３炭素原子に結合した水素原子の１つがヘテロシクリルラジカル（すなわち、ヘテロシクリル－アルキレン－部分）で置換されている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なヘテロシクリルアルキル基としては、それだけに限らないが、ヘテロシクリル－CH_2－、２－（ヘテロシクリル）エタン－１－イルなどが挙げられるが、これらに限定されず、「ヘテロシクリル」部分としては、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙに記載されているものを含む、上記のヘテロシクリル基のいずれかが挙げられる。当業者はまた、ヘテロシクリル基が炭素－炭素結合又は炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルキルのアルキル部分に結合することができるが、ただし、得られる基が化学的に安定であることを理解するであろう。ヘテロシクリルアルキル基は２～２０個の炭素原子を含み、例えば、アリールアルキル基のアルキル部分は１～６個の炭素原子を含み、ヘテロシクリル部分は１～１４個の炭素原子を含む。ヘテロシクリルアルキルの例としては、限定ではなく例として、５員硫黄、酸素及び／又は窒素含有複素環、例えばチアゾリルメチル、２－チアゾリルエタン－１－イル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、チアジアゾリルメチルなど、６員硫黄、酸素及び／又は窒素含有複素環、例えばピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、モルホリニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジジルメチル、ピリミジルメチル、ピラジニルメチルなどが挙げられる。

【００８４】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、炭素原子（典型的には末端又はｓｐ３炭素原子だけでなくｓｐ２炭素原子）に結合した水素原子の１つがヘテロシクリルラジカル（すなわち

、ヘテロシクリル－アルケニレン－部分）で置換されている非環式アルケニルラジカルを指す。ヘテロシクリルアルケニル基のヘテロシクリル部分は、Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙに記載されているものを含む、本明細書に記載のヘテロシクリル基のいずれかを含み、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は、本明細書に開示のアルケニル基のいずれかを含む。当業者はまた、ヘテロシクリル基が炭素－炭素結合又は炭素－ヘテロ原子結合によってヘテロシクリルアルケニルのアルケニル部分に結合することができるが、ただし、得られる基は化学的に安定であることを理解するであろう。ヘテロシクリルアルケニル基は２～２０個の炭素原子を含み、例えば、ヘテロシクリルアルケニル基のアルケニル部分は１～６個の炭素原子を含み、ヘテロシクリル部分は１～１４個の炭素原子を含む。

【００８５】

「ヘテロアリール」は、環内に少なくとも１個のヘテロ原子を有する一価の芳香族ヘテロシクリルを指す。芳香族環内に含むことができる好適なヘテロ原子の非限定的な例としては、酸素、硫黄及び窒素が挙げられる。ヘテロアリール環の非限定的な例としては、「ヘテロシクリル」の定義に列挙される全てのものが挙げられ、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、プリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジルなどが挙げられる。

【００８６】

「炭素環」又は「カルボシクリル」は、単環として３～７個の炭素原子、二環として７～１２個の炭素原子、及び多環として最大約２０個の炭素原子を有する飽和、部分不飽和又は芳香族環を指す。単環式炭素環は、３～６個の環原子、更により典型的には５又は６個の環原子を有する。二環式炭素環は、例えば、ビシクロ（４，５）、（５，５）、（５，６）若しくは（６，６）系として配置された７個～１２個の環原子、又はビシクロ（５，６）若しくは（６，６）系として配置された９個若しくは１０個の環原子を有する。炭素環としては、縮合、架橋、又はスピロにかかわらず、芳香族及び非芳香族の単環式、二環式、及び多環式環が挙げられる。単環式炭素環の非限定的な例としては、シクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンタ－１－エニル、１－シクロペンタ－２－エニル、１－シクロペンタ－３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル又はアリール基、例えばフェニルなどが挙げられる。したがって、本明細書で使用される場合、「炭素環」には、「アリール」、「フェニル」及び「ビフェニル」が包含されるが、これらに限定されない。

【００８７】

「カルボシクリレン」は、親カルボシクリルの同一又は２つの異なる炭素原子から２つの水素原子を除去することによって誘導される２つの一価ラジカル中心を有する上記に定義されるカルボシクリル又は炭素環を指す。典型的なカルボシクリレン基としては、フェニレンが挙げられるが、これに限定されない。したがって、本明細書で使用される場合、「カルボシクリレン」は、「アリーレン」を包含するが、これに限定されない。

【００８８】

「カルボシクリルアルキル」は、炭素原子（典型的には末端又はｓｐ３炭素原子）に結合した水素原子の１つが上で定義したカルボシクリルラジカルで置換されている非環式アルキルラジカルを指す。典型的なカルボシクリルアルキル基としては、ベンジル、２－フェニルエタン－１－イル、ナフチルメチル、２－ナフチルエタン－１－イル、ナフトベンジル、２－ナフトフェニルエタン－１－イルなどのアリールアルキル基、又はシクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、シクロヘキシルメチルなどのシクロアルキルアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、６～２０個の炭素原子を含むことができ、例えば、アルキル部分は１～６個の炭素原子であり、アリール部分は６～１４個の炭素原子である。シクロアルキルアルキル基は４～２０個の炭素原子を含

むことができ、例えば、アルキル部分は１～６個の炭素原子であり、シクロアルキル基は３～１４個の炭素原子である。

【００８９】

「アリールヘテロアルキル」は、炭素原子又はヘテロ原子のいずれかに結合していてもよい水素原子が、本明細書で定義されるアリール基で置換されている、本明細書で定義されるヘテロアルキルを指す。アリール基は、ヘテロアルキル基の炭素原子、又はヘテロアルキル基のヘテロ原子に結合していてもよいが、得られるアリールヘテロアルキル基が化学的に安定な部位を提供することが条件である。例えば、アリールヘテロアルキル基は、一般式－アルキレン－Ｏ－アリール、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－アリール、－アルキレン－ＮＨ－アリール、－アルキレン－ＮＨ－アルキレン－アリール、－アルキレン－Ｓ－アリール、－アルキレン－Ｓ－アルキレン－アリールなどを有することができる。更に、上記の一般式中のアルキレン部分のいずれかは、本明細書に定義又は例示される置換基のいずれかで更に置換することができる。

【００９０】

「ヘテロアリールアルキル」は、水素原子が本明細書で定義されるヘテロアリール基で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキルの非限定的な例としては、－ＣＨ$_2$－ピリジニル、－ＣＨ$_2$－ピロリル、－ＣＨ$_2$－オキサゾリル、－ＣＨ$_2$－インドリル、－ＣＨ$_2$－イソインドリル、－ＣＨ$_2$－プリニル、－ＣＨ$_2$－フラニル、－ＣＨ$_2$－チエニル、－ＣＨ$_2$－ベンゾフラニル、－ＣＨ$_2$－ベンゾチオフェニル、－ＣＨ$_2$－カルバゾリル、－ＣＨ$_2$－イミダゾリル、－ＣＨ$_2$－チアゾリル、－ＣＨ$_2$－イソオキサゾリル、－ＣＨ$_2$－ピラゾリル、－ＣＨ$_2$－イソチアゾリル、－ＣＨ$_2$－キノリル、－ＣＨ$_2$－イソキノリル、－ＣＨ$_2$－ピラダジル、－ＣＨ$_2$－ピリミジル、－ＣＨ$_2$－ピラジル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピリジニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピロリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－オキサゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－インドリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－イソインドリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－プリニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－フラニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－チエニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ベンゾフラニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ベンゾチオフェニル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－カルバゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－イミダゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－チアゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－イソオキサゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピラゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－イソチアゾリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－キノリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－イソキノリル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピリダジル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピリミジル、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－ピラジルなどが挙げられる。

【００９１】

本発明の式の化合物の特定の部分、例えば任意に置換されたアリール基に関して「任意に置換された」という用語は、０、１又はそれ以上の置換基を有する部分を指す。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生物系に投与されると、自発的な化学反応、酵素触媒化学反応、光分解、及び／又は代謝化学反応の結果として原薬、すなわち活性成分を生成する任意の化合物を指す。したがって、プロドラッグは、治療活性化合物の共有結合的に修飾された類似体又は潜在形態である。

【００９３】

当業者は、本明細書の化合物の置換基及び他の部分が、許容可能に安定な医薬組成物に製剤化することができる薬学的に有用な化合物を提供するのに十分に安定な化合物を提供するために選択されるべきであることを認識するであろう。

【００９４】

本明細書のいくつかの化合物及びそれらの薬学的に許容され得る塩は、種々の多形又は偽多形として存在し得る。本明細書で使用される場合、結晶多形は、結晶性化合物が種々の結晶構造中に存在する能力を意味する。多形は、一般に、温度、圧力、又はその両方の変化に対する応答として起こり得る。多形は、結晶化プロセスの変動からも生じ得る。

【００９５】

多形は、Ｘ線回折パターン、溶解度、及び融点などの当技術分野で公知の種々の物理的

特性によって区別することができる。結晶多形は、結晶充填の差異（充填多形）又は同じ分子の異なる配座異性体間の充填の差異（配座多形）に起因し得る。本明細書で使用される場合、結晶性偽多形は、化合物の水和物又は溶媒和物が種々の結晶構造中に存在する能力を意味する。本明細書の化合物のいくつかの偽多形は、結晶充填の差異（充填偽多形）又は同じ分子の種々の配座異性体間の充填の差異（配座偽多形）に起因して存在してもよい。本明細書中に記載される化合物及びその薬学的に許容され得る塩の全ての多形及び偽多形が本記載の範囲内に含まれることが理解される。

【００９６】

本明細書の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、非晶質固体として存在してもよい。本明細書で使用される場合、非晶質固体は、固体中の原子の位置の長距離秩序がない固体である。この定義は、結晶サイズが２ナノメートル以下である場合にも適用される。溶媒を含む添加剤を使用して、本明細書の化合物の非晶質形態を作製してもよい。

【００９７】

本明細書中に記載の特定の化合物は、１つ以上のキラル中心を含有するか、そうでなければ複数の立体異性体として存在することができる場合がある。本明細書の範囲は、立体異性体の混合物、並びに精製エナンチオマー又はエナンチオマー的／ジアステレオマー的に濃縮された混合物を含む。本明細書に記載の化合物の個々の異性体、並びにそれらの全体的又は部分的に平衡化された、それらの混合物も本明細書の範囲内に含まれる。本明細書の化合物及びその薬学的に許容され得る塩はまた、１つ以上のキラル中心が反転しているその異性体との混合物として上記の式によって表される化合物の個々の異性体を含む。

【００９８】

本明細書の化合物は、溶媒和形態、例えば水和形態及び非溶媒和形態で存在し得る。絶対的ではないが、典型的には、本明細書の化合物の塩は、薬学的に許容され得る塩である。「薬学的に許容され得る塩」という用語に包含される塩は、本明細書の化合物の非毒性塩を指す。

【００９９】

適切な薬学的に許容され得る塩の例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、リン酸塩及び硝酸塩などの無機酸付加塩；酢酸塩、ガラクタル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、及びアスコルビン酸塩などの有機酸付加塩；アスパラギン酸、及びグルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩；ナトリウム塩、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、及びカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、及びＮ，Ｎ′－ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機塩基性塩；リジン塩、及びアルギニン塩などの塩基性アミノ酸との塩が挙げられる。塩は、場合によっては水和物又はエタノール溶媒和物であってもよい。

【０１００】

本化合物の種々の属及び亜属の定義及び置換基を本明細書に記載及び例示する。上記の定義及び置換基の任意の組み合わせは、実施不可能な種又は化合物をもたらすべきではないことが当業者によって理解されるべきである。「実施不可能な種又は化合物」は、関連する科学的原理（例えば、４つを超える共有結合に接続する炭素原子など）に違反する化合物構造、又は薬学的に許容され得る剤形への単離及び製剤化が不可能なほど不安定な化合物を意味する。

【０１０１】

医薬組成物

本明細書の化合物は、従来の担体及び賦形剤と共に製剤化することができ、これは通常の実施に従って選択される。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、結合剤などを含有する。水性製剤は滅菌形態で調製され、経口投与以外による送達が意図される場合、一般に等張性である。全ての製剤は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＨａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（１９８６）に記

載されているものなどの賦形剤を含有してもよい。賦形剤としては、アスコルビン酸、及び他の酸化防止剤、ＥＤＴＡなどのキレート剤、デキストリンなどの炭水化物、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。製剤のｐＨは、約３～約１１の範囲であるが、通常、約７～１０である。

【０１０２】

活性成分を単独で投与することが可能であるが、それらを医薬製剤として提供することが好ましい場合がある。本発明の製剤は、獣医学用及びヒト用の両方について、少なくとも１種の活性成分を、１種以上の許容され得る担体及び場合により他の治療成分と共に含む。

【０１０３】

担体は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントにとって生理学的に無害であるという意味で「許容可能」でなければならない。

【０１０４】

製剤としては、前述の投与経路に適したものが挙げられる。製剤は、単位剤形で好都合に提供してもよく、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製してもよい。技術及び製剤は、一般に、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．）に見出される。そのような方法は、活性成分を、１種以上の補助成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を、液体担体又は細かく分割された固体担体又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を成形することによって調製される。

【０１０５】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが所定量の活性成分を含有するカプセル、カシェ剤又は錠剤などの個別の単位として；粉末又は顆粒として；水性又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油型液体エマルジョン若しくは油中水型液体エマルジョンとして提供され得る。活性成分はまた、急速静注、舐剤又はペーストとして投与してもよい。

【０１０６】

錠剤は、場合により１種以上の補助成分と共に、圧縮又は成形によって作製される。圧縮錠剤は、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤又は分散剤と混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製してもよい。

【０１０７】

成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末活性成分の混合物を適切な機械で成形することによって作製してもよい。錠剤は、場合によりコーティング又は刻み目を入れてもよく、場合により活性成分の徐放又は制御放出を提供するように製剤化される。

【０１０８】

本明細書による医薬製剤は、１種以上の化合物を、１種以上の薬学的に許容され得る担体又は賦形剤、及び場合により他の治療薬と共に含む。活性成分を含有する医薬製剤は、意図する投与方法に適した任意の形態であってもよい。経口使用のために使用される場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルジョン、硬カプセル又は軟カプセル、シロップ又はエリキシル剤を調製してもよい。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤を含む１種以上の薬剤を含有していてもよい。

【０１０９】

錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容され得る賦形剤と混合して活性成分を含有する錠剤が許容され得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン又はアルギ

ン酸などの造粒剤及び崩壊剤；セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤；及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの平滑剤であってもよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、又はマイクロカプセル化などの公知の技術によってコーティングされ、消化管での崩壊や吸着を遅らせ、それによってより長期間にわたって持続的な作用をもたらすものであってもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料を単独で又はワックスと共に使用してもよい。

【０１１０】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えばリン酸カルシウム又はカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油性媒体、例えば落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供してもよい。

【０１１１】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して活性材料を含有する。このような賦形剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムなどの懸濁剤、並びに天然ホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸由来の部分エステル及びヘキシトール無水物との縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）等の分散剤又は湿潤剤等が挙げられる。水性懸濁液はまた、ｐ－ヒドロキシ－安息香酸エチル又はｐ－ヒドロキシ－安息香酸ｎ－プロピルなどの１種以上の保存剤、１種以上の着色剤、１種以上の香味剤、及びスクロース又はサッカリンなどの１種以上の甘味剤を含有してもよい。

【０１１２】

油性懸濁液は、落花生油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱油に活性成分を懸濁することによって製剤化してもよい。経口懸濁液は、蜜蝋、硬パラフィン又はセチルアルコールなどの増粘剤を含有してもよい。本明細書に記載のものなどの甘味剤及び香味剤を添加して、口当たりのよい経口製剤を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存してもよい。

【０１１３】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した本発明の分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び１種以上の防腐剤と混合した活性成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、上記に開示されたものによって例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、香味剤及び着色剤が存在してもよい。

【０１１４】

医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油性相は、オリーブ油又は落花生油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱油、又はこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤としては、アカシアゴム及びトラガカントゴムなどの天然ゴム、大豆レシチンなどの天然ホスファチド、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、並びにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドとのこれらの部分エステルの縮合生成物が挙げられる。エマルジョンはまた、甘味剤及び香味剤を含有してもよい。シロップ及びエリキシルは、グリセロール、ソルビトール又はスクロースなどの甘味剤と共に製剤化してもよい。そのような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、香味剤又は着色剤を含有してもよい。

【０１１５】

本発明の医薬組成物は、無菌注射製剤、例えば無菌注射用の水性又は油性の懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、本明細書で言及した適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁

剤を使用して、公知の技術に従って製剤化してもよい。無菌注射用調製物はまた、１，３－ブタン－ジオール中の溶液などの非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の無菌注射用溶液又は懸濁液であってもよく、又は凍結乾燥粉末として調製してもよい。使用してもよい許容され得るビヒクル及び溶媒は、水、リンゲル溶液及び等張塩化ナトリウム溶液である。更に、無菌固定油は、溶媒又は懸濁媒体として従来から使用され得る。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の刺激の少ない固定油を使用してもよい。更に、オレイン酸などの脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用してもよい。

【０１１６】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせてもよい活性成分の量は、処置される宿主及び特定の投与様式に応じて変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、全組成物の約５～約９５％（重量：重量）の範囲で変動し得る適切かつ好都合な量の担体物質と配合された約１～１０００ｍｇの活性物質を含有してもよい。医薬組成物は、投与のための容易に測定可能な量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入を意図した水溶液は、約３０ｍＬ／時の速度での適切な量の注入が起こり得るように、溶液１ミリリットル当たり約３～５００μｇの活性成分を含有していてもよい。

【０１１７】

直腸投与のための製剤は、例えばカカオバター又はサリチル酸塩を含む適切な基剤と共に坐剤として提供してもよい。

【０１１８】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤及び製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性滅菌注射溶液；並びに懸濁剤及び増粘剤を含んでもよい水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。

【０１１９】

製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで提供され、使用直前に無菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時型注射溶液及び懸濁液は、前述の種類の無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好ましい単位投薬製剤は、本明細書中上記で列挙されるような１日用量又は単位１日サブ用量、又はその適切な割合の活性成分を含有するものである。

【０１２０】

上記で特に言及された成分に加えて、本発明の製剤は、問題の製剤の種類を考慮して当該技術分野で慣用的な他の薬剤を含んでいてもよく、例えば、経口投与に適したものは香味剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【０１２１】

本明細書の化合物はまた、活性成分の制御放出を提供して、より少ない頻度の投与を可能にするか、又は活性成分の薬物動態又は毒性プロファイルを改善するように製剤化することもできる。したがって、持続放出又は制御放出のために製剤化された本明細書の１種以上の化合物を含む組成物も提供される。

【０１２２】

活性成分の有効用量は、少なくとも処置されている状態の性質、毒性、化合物が予防的に（低用量で）使用されているか又は活性疾患若しくは状態に対して使用されているかどうか、送達方法、及び医薬製剤に依存し、従来の用量漸増試験を使用して臨床医によって決定される。有効用量は、約０．０００１～約１０ｍｇ／ｋｇ体重／日、典型的には約０．００１～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日、より典型的には約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇ体重／日、更により典型的には約０．０５～約０．５ｍｇ／ｋｇ体重／日であると予想することができる。例えば、体重約７０ｋｇの成人に対する１日候補用量は、約０．０５ｍｇ～約１００ｍｇ、又は約０．１ｍｇ～約２５ｍｇ、又は約０．４ｍｇ～約４ｍｇの範囲であり、単回又は複数回用量の形態をとってもよい。

【０１２３】

ＳＧＫ－１及び関連する状態

本明細書は、ＳＧＫ－１を阻害することによって処置可能な種々の状態を処置するための化合物、又はその薬学的に許容され得る塩に関する。例えば、症状は、遺伝性ＬＱＴＳ若しくは後天性ＬＱＴＳなどのＱＴ延長症候群（ＬＱＴＳ）、又はＳＧＫ－１を阻害することによって処置可能な他の心血管疾患（例えば、遺伝性又は後天性の拡張型心筋症）であり得る。理論に束縛されるものではないが、インビボでのＳＧＫ－１阻害は保護効果を有し、ＬＱＴＳに関連する症状を緩和することができ；心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、遺伝性又は後天性拡張型心筋症、肥大型心筋症、及びステント不全に関連する症状を軽減及び緩和することができる。

【０１２４】

ＱＴ延長症候群（ＬＱＴＳ）は、遺伝的（例えば、ＫＣＮＱ１遺伝子、ＫＣＮＨ２遺伝子、又はＳＣＮ５ａ遺伝子の変異に起因する）であり得る。あるいは、ＱＴ延長症候群は、遺伝子変異に関連せず、外部刺激への曝露の結果として獲得される。例えば、後天性ＱＴ延長症候群は、エリスロマイシン又はハロペリドールなどの薬物の副作用であり得る。後天性ＱＴ延長症候群は、心筋虚血などの他の心臓状態にも関連する。

【０１２５】

本明細書はまた、前立腺癌、結腸直腸癌、乳癌（例えば、抵抗性乳癌）、パーキンソン病及びラフォラ病などのＳＧＫ－１媒介機序に関連する他の症状を処置するための化合物、又はその薬学的に許容され得る塩に関する。

【０１２６】

セリン／トレオニン－プロテインキナーゼ（ＳＧＫ－１）（血清／グルココルチコイド調節キナーゼ１としても知られている）は、ストレスに対する細胞の応答において役割を果たすプロテインキナーゼである。インビボでは、ＳＧＫ－１は特定のカリウム、ナトリウム及びクロライドチャネルを活性化する。例えば、このタンパク質は、浸透圧ストレス中にミオイノシトールトランスポーターを調節することが知られている。本明細書で使用される場合、「ＳＧＫ－１の阻害剤」という用語は、ＳＧＫ－１の生物学的活性を遮断、停止、干渉、又は低減することができる任意の化合物を指す。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物を、赤血球中の胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）を増加させるために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物は、β－ヘモグロビン症の処置に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物を鎌状赤血球症の処置に使用することができる。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物を前立腺癌の処置に使用することができる。他の実施形態では、本明細書の化合物をてんかんの処置に使用することができる。

【０１２９】

ＳＧＫ－１の阻害剤

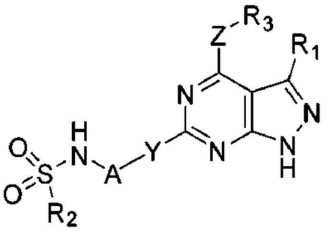
本明細書の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、プロテインキナーゼ活性、具体的には血清及び糖質コルチコイド調節キナーゼアイソフォーム１（ＳＧＫ－１）の活性を調節する薬理学的に活性な化合物である。本明細書の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩は、ＳＧＫ－１活性が不適切である状態の処置に適し得る。そのような状態の非限定的な例としては、ＱＴ延長症候群、心不全、不整脈、虚血性傷害、虚血性梗塞、心線維症、血管増殖、再狭窄、拡張型心筋症、ステント不全、前立腺癌及びてんかんを挙げることができる。そのような状態の他の非限定的な例としては、β－異常ヘモグロビン症、例えば鎌状赤血球症が挙げられる。

【０１３０】

一態様では、式Ｉの化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０１３１】

【化３１】



式Ｉ

【０１３２】

いくつかの実施形態では、Ｚは、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＣＨ（Ｒ９）－及び－Ｎ（Ｒ１０）－からなる群から選択され、Ｒ９及びＲ１０は、互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｚは、直接結合、－Ｏ－、－Ｓ－、ＣＨ２－及び－ＮＨ－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｚは直接結合である。いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｏ－及び－ＮＨ－からなる群から選択される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキル、Ｒ３０及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｒ３０からなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ３１で置換されている。Ｒ３０は、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ３２で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基である。Ｒ３１は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＦ３、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ３３～Ｒ３４及び－ＣＮからなる群から選択される。Ｒ３２は、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｏ－Ｒ３７、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ３８）－Ｒ３９、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ４０）－Ｒ４１、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ４２）－Ｒ４３からなる群から選択される。

【０１３４】

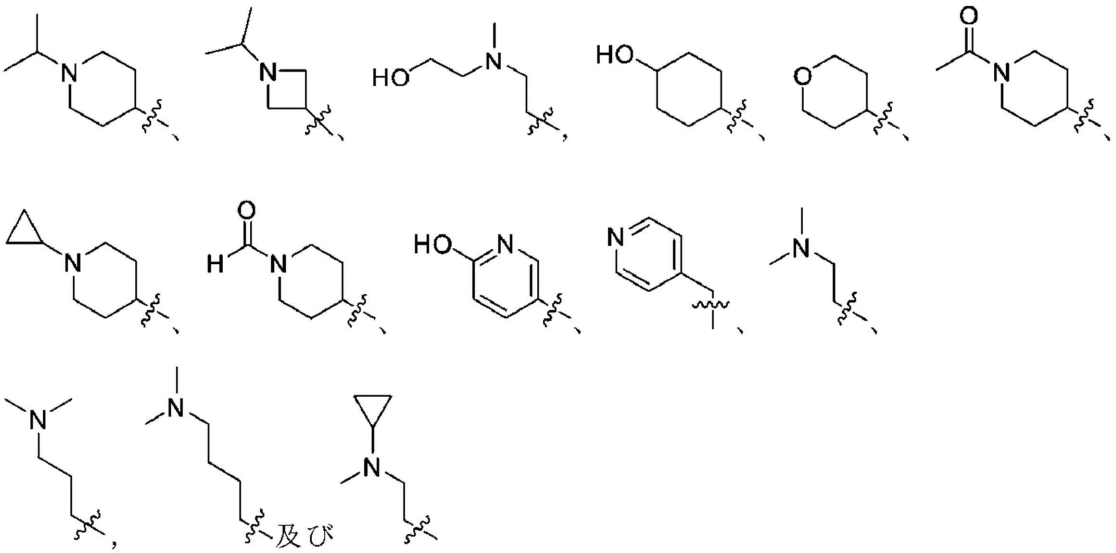
いくつかの実施形態では、Ｒ３３及びＲ３４は、互いに独立して、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換され、Ｒ５０は、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、Ｒ４２及びＲ４３は、互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、－ＣＨ２ＯＨ、－ＣＨ３、

【０１３６】

【化３２】



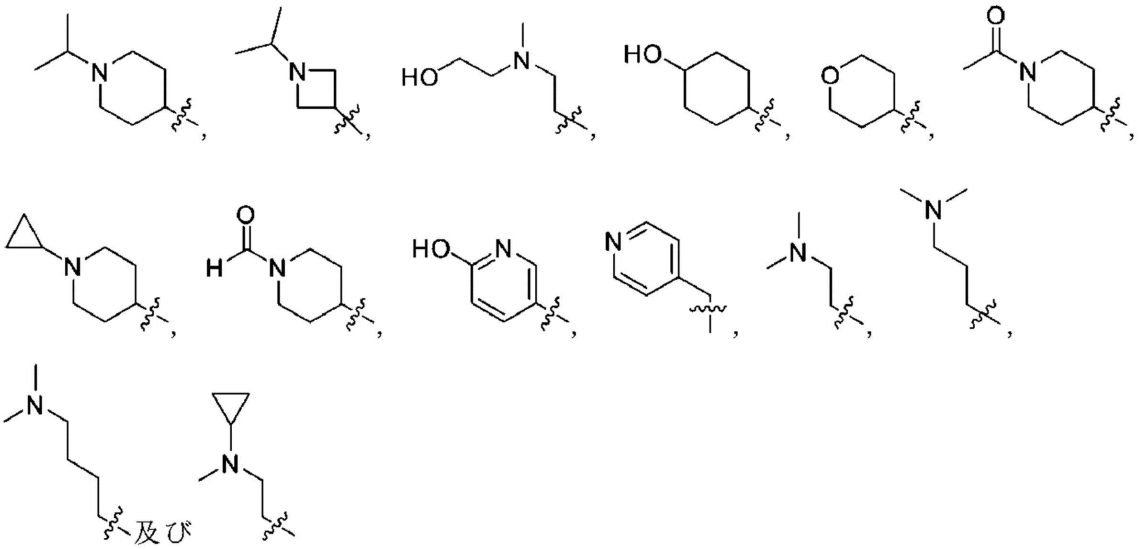
からなる群から選択される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、Ｚは直接結合であり、Ｒ３は、Ｈ、－ＣＨ２ＯＨ及び－ＣＨ３からなる群から選択される。他の実施形態では、Ｚは、－Ｏ－及び－ＮＨ－からなる群から選択され、Ｒ３は、

【０１３８】

【化３３】



からなる群から選択される。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７、及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択され、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、及びＲ１９は、互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択される。いくつかの実施形態では

、R_1は、CH_3、$-CH_2N(CH_3)_2$、及び$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$からなる群から選択される。

【０１４１】

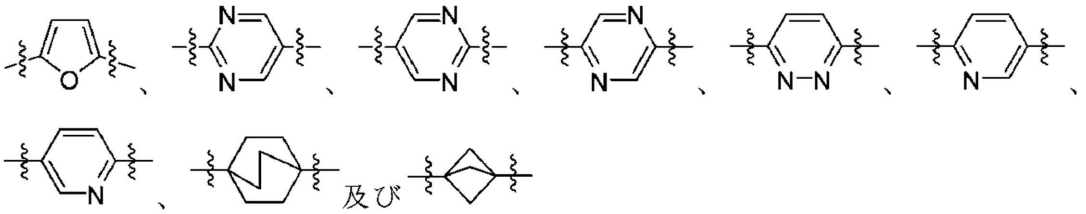
いくつかの実施形態では、Ｙは、非置換であるか、又は１つ以上の同一の若しくは異なる置換基R_5で置換されている、カルボシクリレン及びヘテロシクリレンからなる群から選択され、R_5は、ハロゲン、（C_1～C_4）－アルキル、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル及び－ＣＮからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｙは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_5で置換されているアリーレン及びヘテロアリーレンからなる群から選択される。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、Ｙは、

【０１４３】

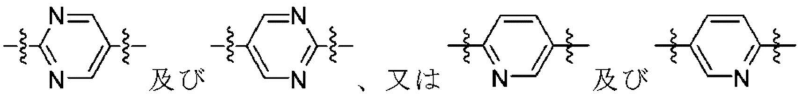
【化３４】



からなる群から選択される。

【０１４４】

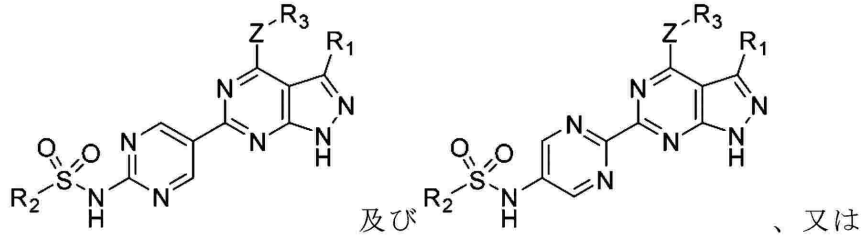
【化３５】

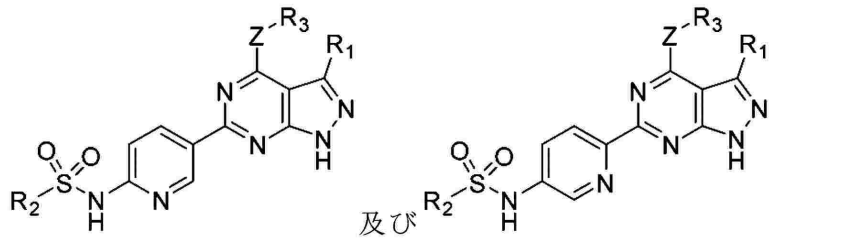


のように、２つの対照的なＹ基が記載されている場合、両方の選択肢；

【０１４５】

【化３６】





が含まれることが理解される。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、Ａは、直接結合又は$-CH_2-$の群から選択される。Ａが直接結合である場合、－Ｙ－はスルホンアミド基の窒素に直接結合している。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、R_2は、（C_1～C_4）－アルキル、（C_3～C_7）－シクロアルキル、（C_2～C_4）－アルケニル、（C_2～C_4）－アルキニル、フェニル並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、環炭素原子又は環窒素原子を介して結合している５員又は６員の単環式、飽和、部分不飽和又は芳香族の複素環式基からなる群から選択され、R_2は、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており、R_{20}は、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNから選択され、式中、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、及びR_{26}は互いに独立して、H及び（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択される。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、Yが１，４－フェニレンでない場合、又はYが１，４－フェニレンであり、R_1が－（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{18}）R_{19}である場合、R_2は、（C_1～C_4）－アルキル、（C_3～C_7）－シクロアルキル、（C_2～C_4）－アルケニル、（C_2～C_4）－アルキニル、フェニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若しくは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族の複素環式基からなる群から選択され、R_2は、非置換であるか、又は１個以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換され、R_{20}は、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}及びR_{26}は、互いに独立して、H及び（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択される。

【０１４９】

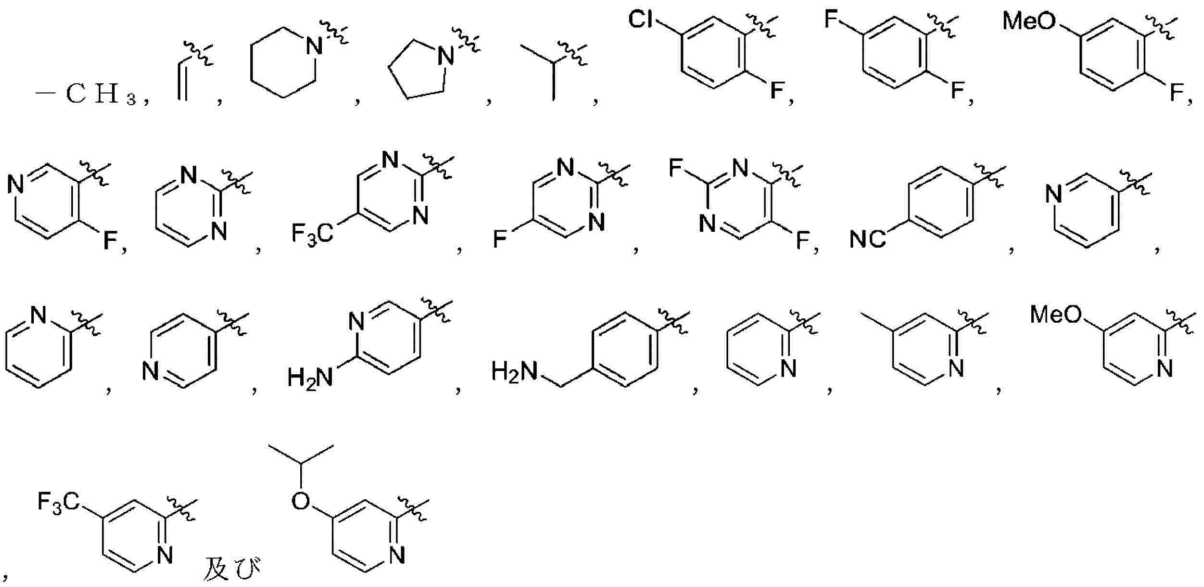
他の実施形態では、Yは１，４－フェニレンであり、R_1がH、－N（R_{11}）R_{12}、－N（R_{13}）－C（O）－R_{14}、－NR_{13}－S（O）$_2$－R_{15}、－NR_{13}－C（O）－NH－R_{16}、－（C_1～C_4）－アルキル、又は－（C_1～C_4）－アルキル－OR_{17}である場合、R_2は、（C_1～C_4）－アルキル、（C_3～C_7）－シクロアルキル、（C_2～C_4）－アルケニル、（C_2～C_4）－アルキニル、並びに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含み、かつ環炭素原子若しくは環窒素原子を介して結合される、５～６員の単環式飽和、又は部分的に不飽和複素環式基からなる群から選択され、R_2は、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており、R_{20}は、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、及びR_{26}は、互いに独立して、H及び（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１５１】

【化３７】



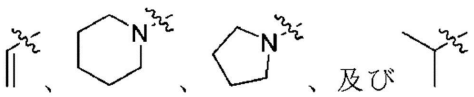
からなる群から選択される。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、Ｙは１，４－フェニレンであり、R_2はCH_3、

【０１５３】

【化３８】



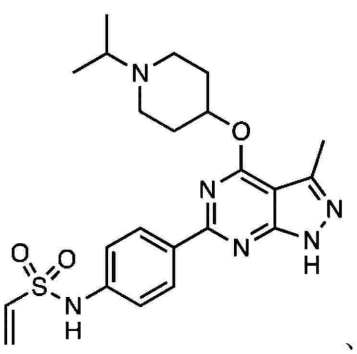
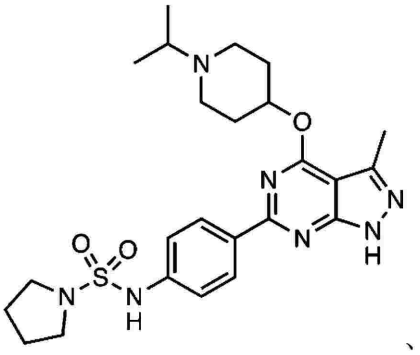
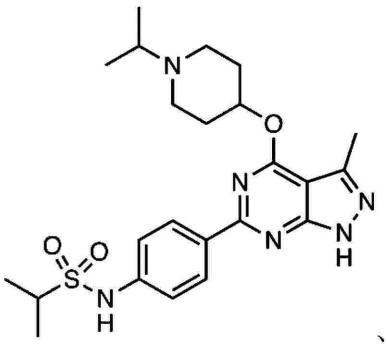
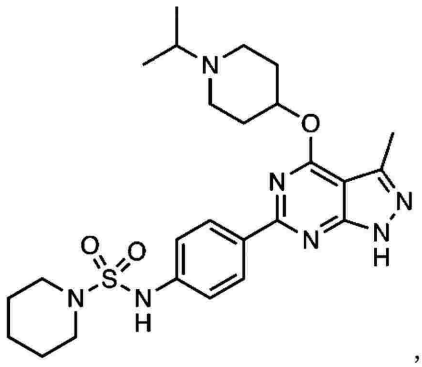
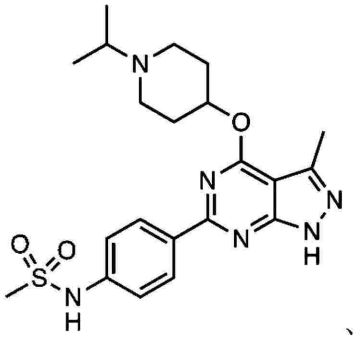
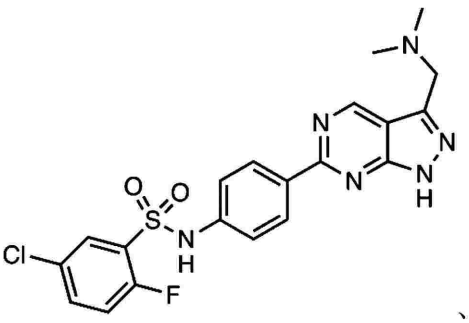
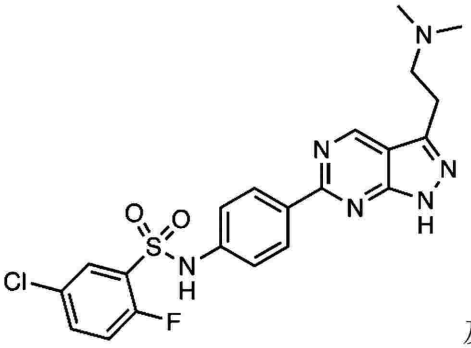
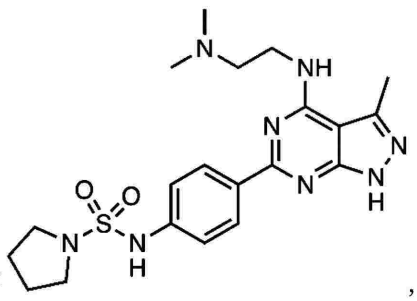
からなる群から選択される。

【０１５４】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

【０１５５】

【化３９】


、

、

、

、

、

、


及び
、

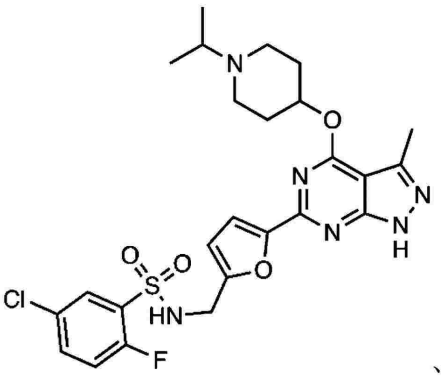
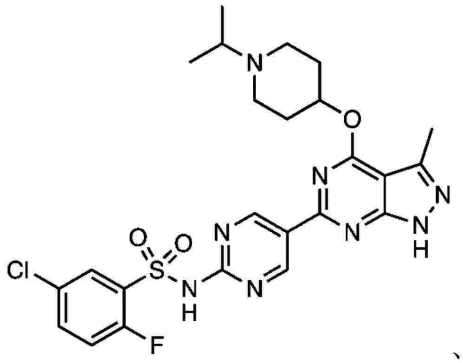
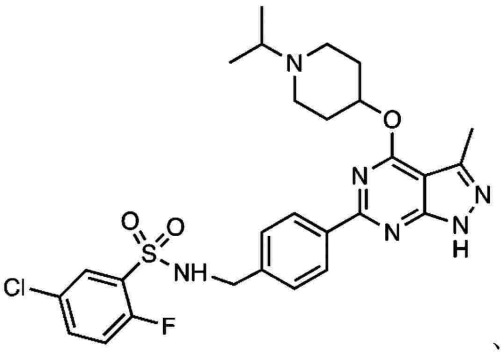
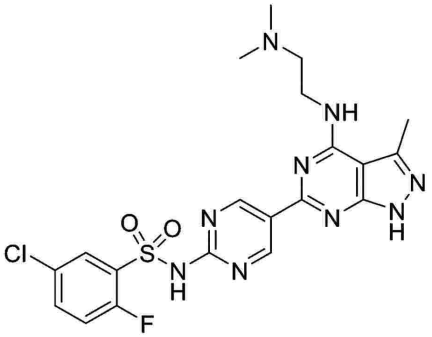
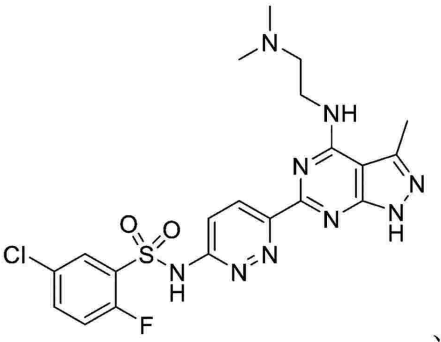
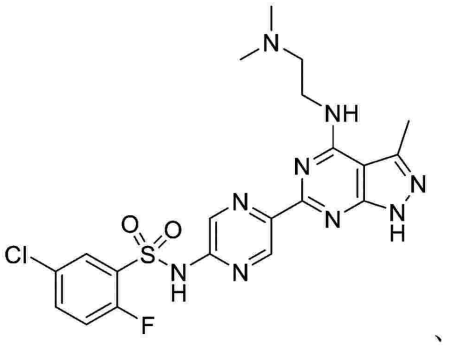
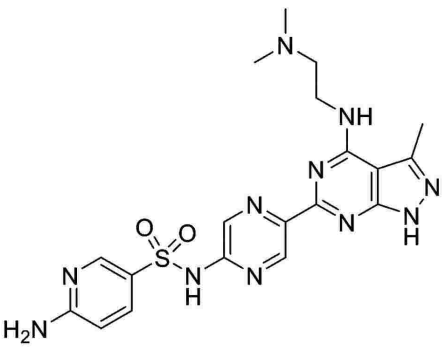
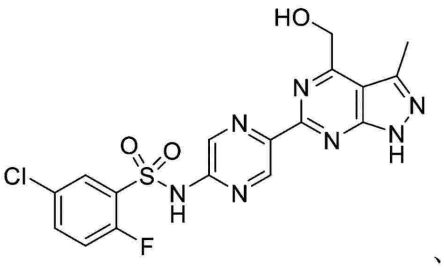
又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、式Ｉの化合物は、

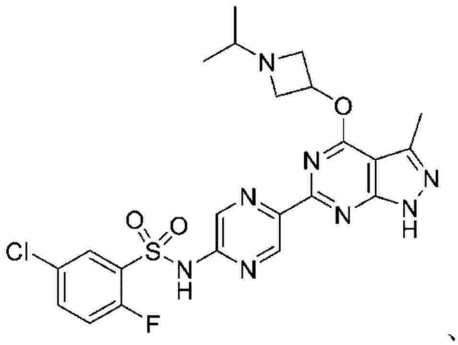
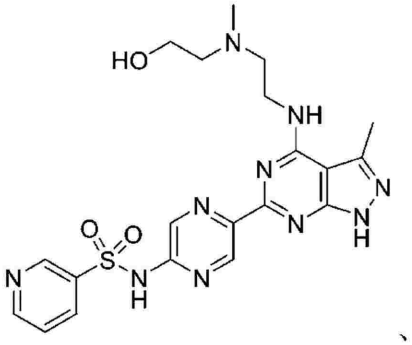
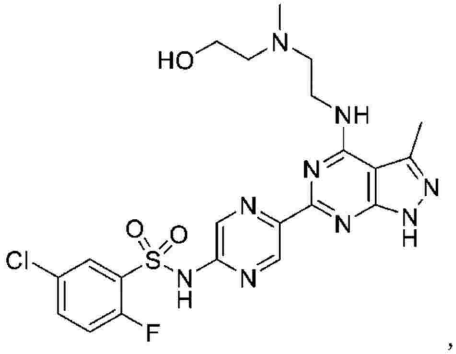
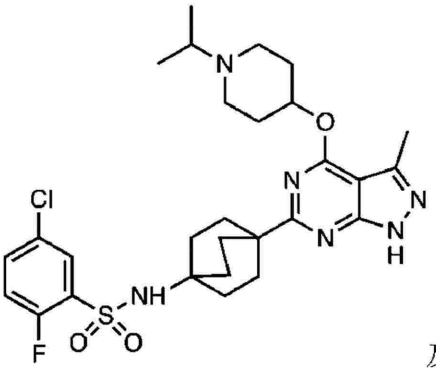
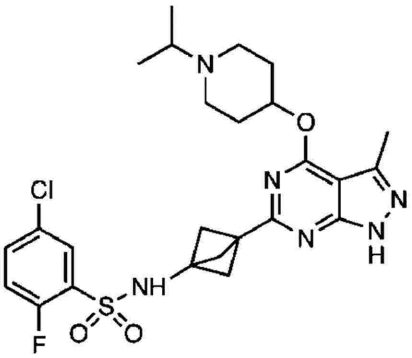
【０１５７】

【化４０】


、

、

、

、

、

、

、

、

【０１５８】

【化４１】


、

、

、

及び


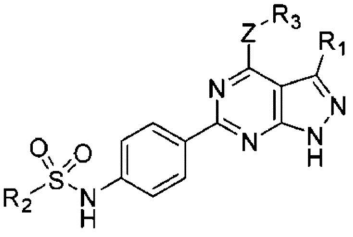
又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０１５９】

別の態様では、式ＩＩ：

【０１６０】

【化４２】



式ＩＩ

式中、

Ｚが、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；

Ｒ$_1$が、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ$_3$が、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され；

ｐが、１、２、３又は４であり；

Ｒ$_2$が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異な

る環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から選択され、R_2が、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基R_{20}で置換されており；

R_{20}が、ハロゲン、－CF_3、（C_1～C_4）－アルキル、－OR_{21}、－N（R_{22}）R_{23}、（C_1～C_4）－アルキル－OR_{24}、（C_1～C_4）－アルキル－N（R_{25}）R_{26}、及び－CNからなる群から選択され；

R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}及びR_{26}が互いに独立して、H及び（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択され；

R_{33}及びR_{34}が互いに独立して、－CH＝O、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルからなる群から選択され、（C_1～C_4）－アルキル及び（C_3～C_7）－シクロアルキルはそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換されており；

R_{50}が、ハロゲン、－OH、－O－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3及び－CNからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０１６１】

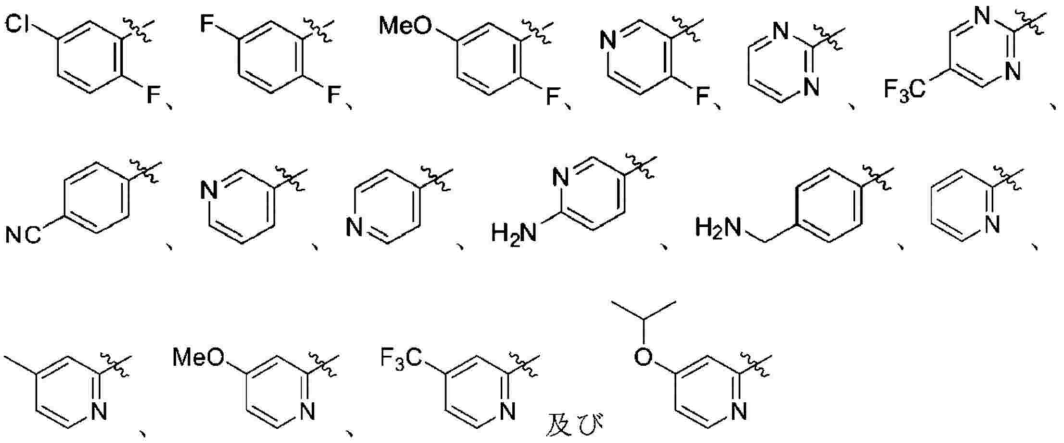
いくつかの実施形態では、ZはNHである。他の実施形態では、ZはOである。いくつかの実施形態では、R_1はメチルである。いくつかの実施形態では、pは２、３又は４である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１６３】

【化４３】



からなる群から選択される。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、R_{33}はメチルである。

【０１６５】

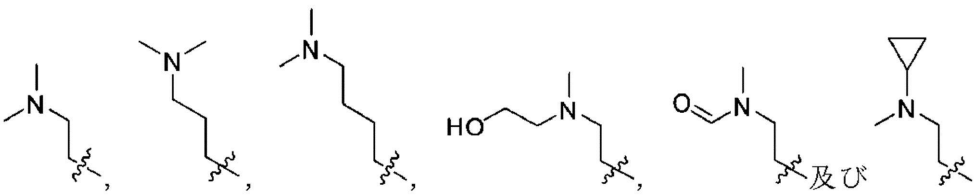
いくつかの実施形態では、R_{34}はメチルである。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、R_3は、

【０１６７】

【化４４】



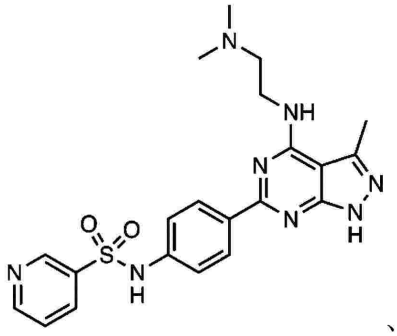
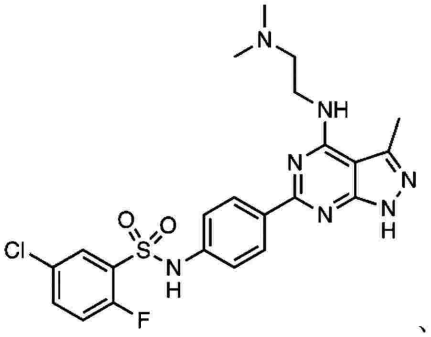
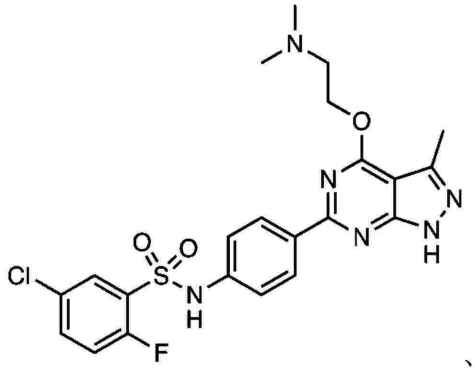
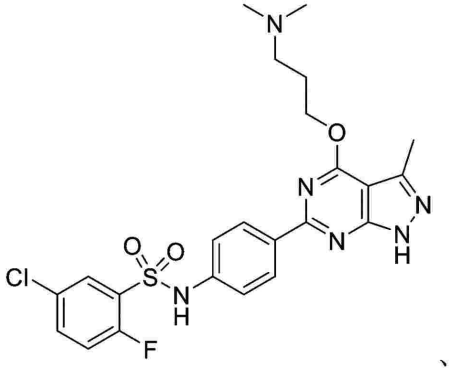
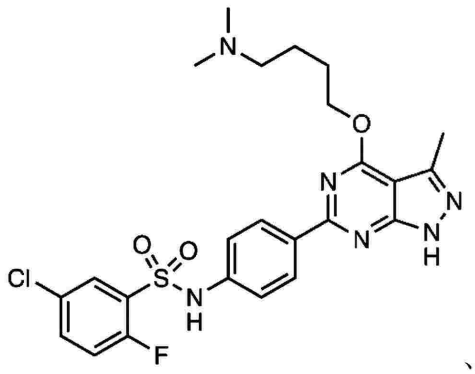
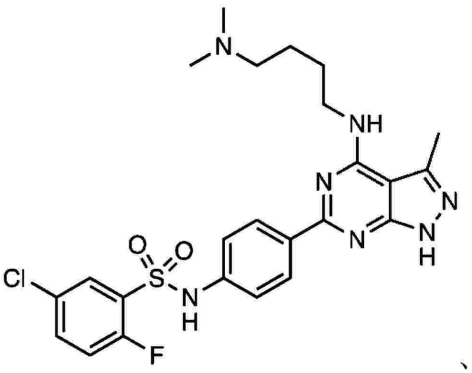
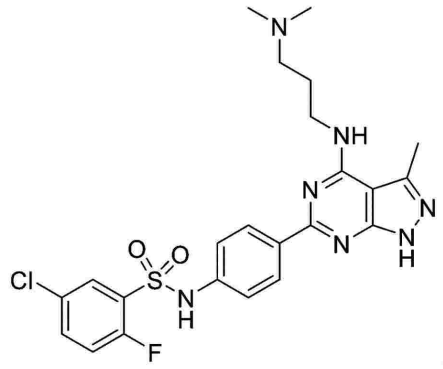
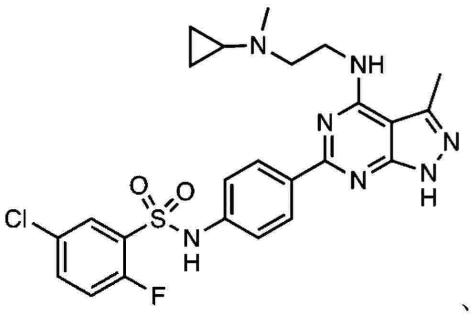
からなる群から選択される。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、

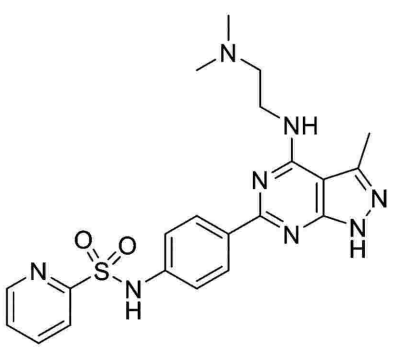
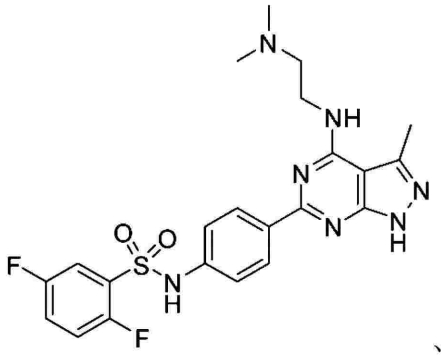
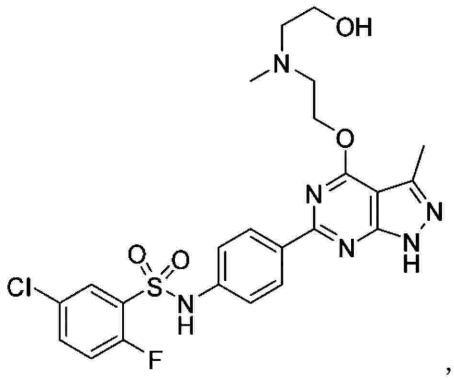
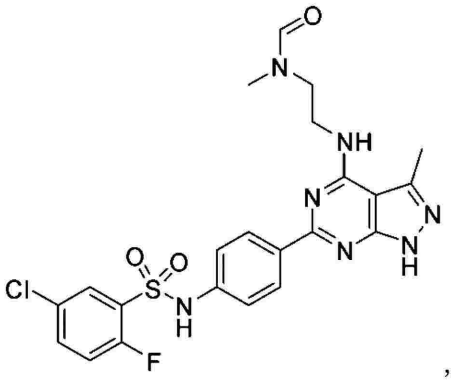
【０１６９】

【化４５】


、

、

、

、

、

、

、

、

【０１７０】

【化４６】


、

、

，及び

，

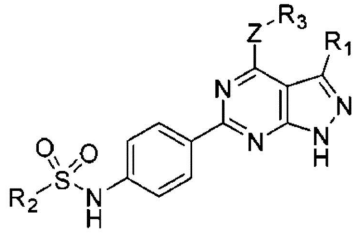
又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０１７１】

更に別の態様では、式ＩＩ：

【０１７２】

【化４７】



式ＩＩ

式中、

Ｚが、直接結合、Ｏ、Ｓ、ＣＨ（Ｒ９）及びＮ（Ｒ１０）からなる群から選択され；

Ｒ１が、Ｈ、－Ｎ（Ｒ１１）Ｒ１２、－Ｎ（Ｒ１３）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ１４、－ＮＲ１３－Ｓ（Ｏ）２－Ｒ１５、－ＮＲ１３－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ１６、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ１７及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択され；

Ｒ３が、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキル、Ｒ３０、及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｒ３０からなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ８）－アルキルが、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ３１によって置換されており；

Ｒ３０が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される０、１、２又は３個の同一の又は異なる環ヘテロ原子を含む、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ３２で置換されている、３員～１２員の、単環式又は二環式の、飽和、部分不飽和又は芳香族の環式基であり；

Ｒ３１が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＦ３、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ３３）－Ｒ３４及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ３２が、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキル、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｏ－Ｒ３７、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ３８）－Ｒ３９、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＮ、－ＯＨ、＝Ｏ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｎ（Ｒ４０）－Ｒ４１、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ４２）－Ｒ４３からなる群から選択され；

Ｒ２が、１又は２個の窒素原子を含む６員の単環式ヘテロ芳香族基であり、Ｒ２が、非置換であるか、又は１以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ２０で置換されており；

Ｒ２０が、ハロゲン、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＯＲ２１、－Ｎ（Ｒ２２）Ｒ２３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－ＯＲ２４、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル－Ｎ（Ｒ２５）Ｒ２６、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、Ｒ１６、Ｒ１７、Ｒ１８、Ｒ１９、Ｒ２１、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５、Ｒ２６、Ｒ３７、Ｒ３８、Ｒ３９、Ｒ４０、Ｒ４１、Ｒ４２及びＲ４３が互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ３３及びＲ３４が互いに独立して、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル及び（Ｃ３～Ｃ７）－シクロアルキルは、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換されており；

Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０１７３】

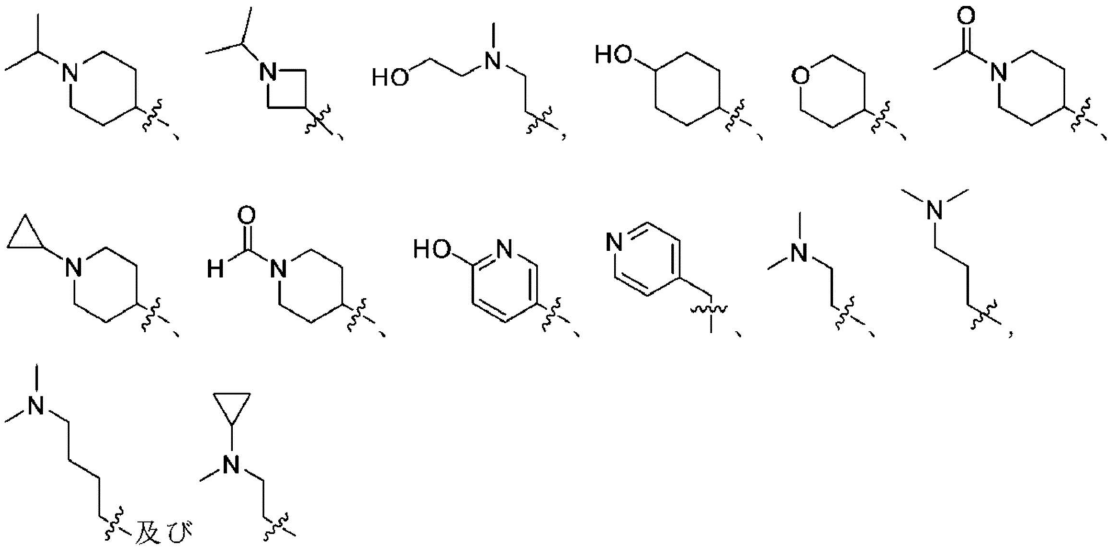
いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル－Ｎ（Ｒ１８）Ｒ１９からなる群から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ１は、－ＣＨ３、－ＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２、及び－ＣＨ２－ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）２からなる群から選択される。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、Ｚは、－Ｏ－及び－ＮＨ－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ３は、

【０１７５】

【化４８】

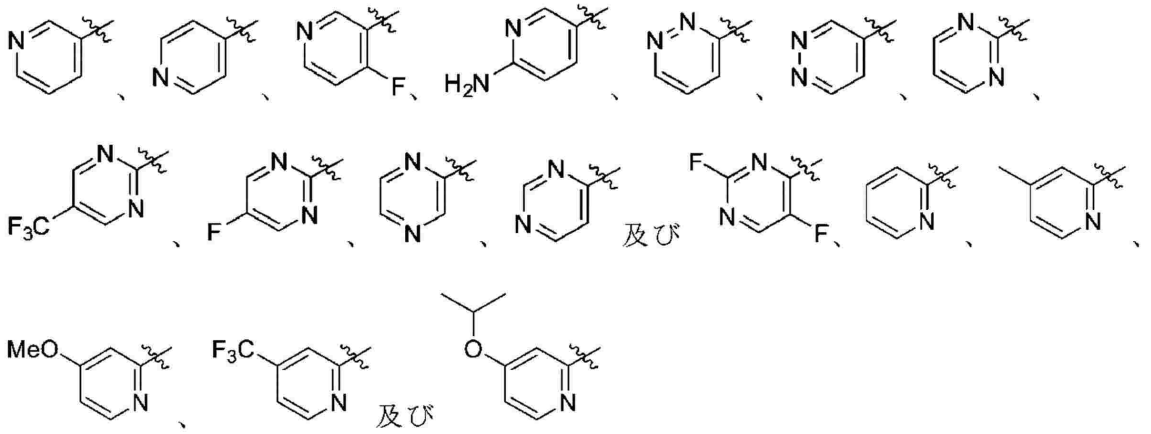


からなる群から選択される。

【０１７６】

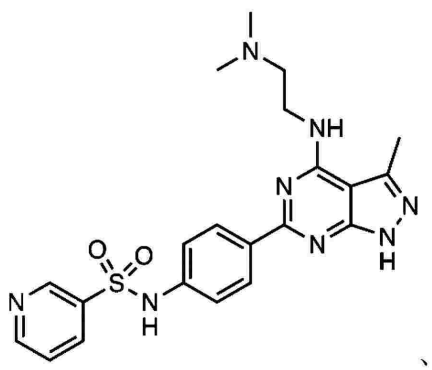
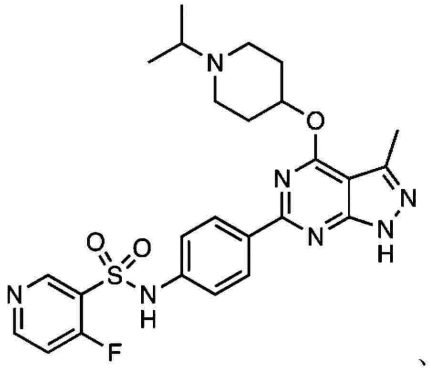
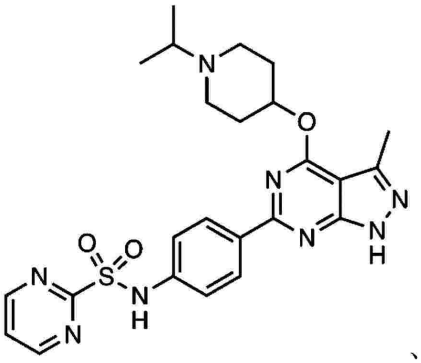
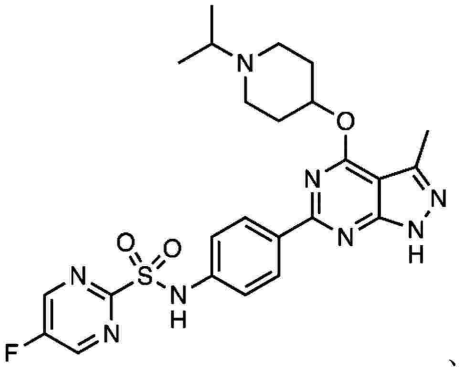
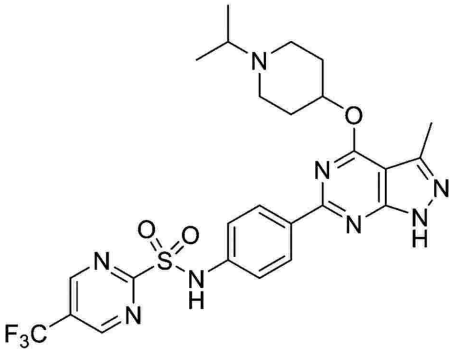
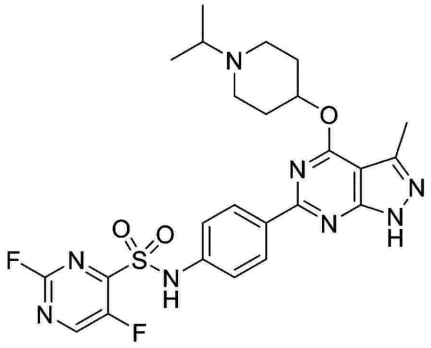
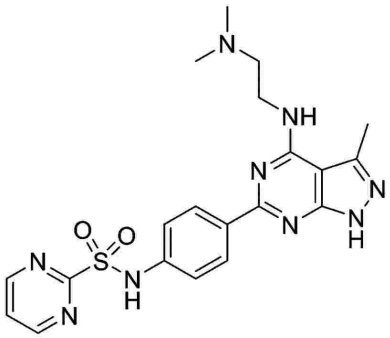
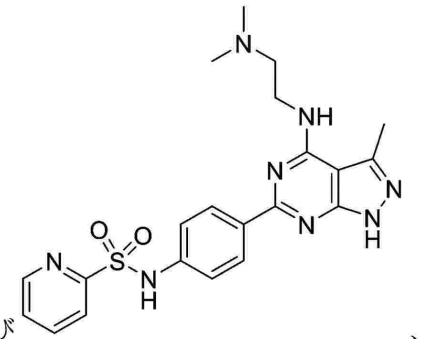
いくつかの実施形態では、Ｚは直接結合である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は、Ｈ、－ＣＨ２ＯＨ及び－ＣＨ３からなる群から選択される。

【０１７７】
いくつかの実施形態では、R_2は、
【０１７８】
【化４９】



からなる群から選択される。
【０１７９】
いくつかの実施形態では、式ＩＩの化合物は、
【０１８０】

【化５０】


、

、

、

、

、

、

及び

、

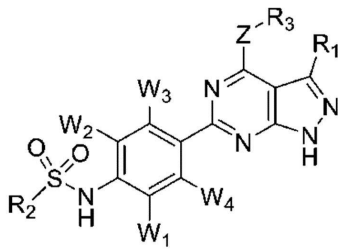
又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０１８１】

更に別の態様では、式ＩＩＩ：

【０１８２】

【化５１】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ、ＣＨ$_2$、Ｓ及びＮＨからなる群から選択され；
Ｒ$_1$が、Ｈ及び－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ$_3$が、－（ＣＨ$_2$）$_p$－Ｎ（Ｒ$_{33}$）Ｒ$_{34}$からなる群から選択され、基－（ＣＨ$_2$）$_p$－の０、１又は２個の水素原子が、独立して、Ｆで置換されており；
ｐが、１、２、３又は４であり；
Ｒ$_2$が、窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される１、２又は３個の同一又は異なる環ヘテロ原子を含む５員又は６員の単環式、芳香族又はヘテロ芳香族基からなる群から選択され、Ｒ$_2$が、非置換であるか、又は１つ以上の同一又は異なる置換基Ｒ$_{20}$で置換されており；
Ｒ$_{20}$が、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＯＲ$_{21}$、－Ｎ（Ｒ$_{22}$）Ｒ$_{23}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－ＯＲ$_{24}$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル－Ｎ（Ｒ$_{25}$）Ｒ$_{26}$、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ$_{21}$、Ｒ$_{22}$、Ｒ$_{23}$、Ｒ$_{24}$、Ｒ$_{25}$及びＲ$_{26}$が互いに独立して、Ｈ及び（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキルからなる群から選択され；
Ｒ$_{33}$及びＲ$_{34}$が互いに独立して、－ＣＨ＝Ｏ、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルからなる群から選択され、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル及び（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキルがそれぞれ、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換されており；
Ｒ$_{50}$が、ハロゲン、－ＯＲ$_{27}$、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＣＦ$_3$、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ$_{27}$が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、又はＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択され；
Ｗ$_1$、Ｗ$_2$、Ｗ$_3$、Ｗ$_4$が、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ$_{21}$、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０１８３】

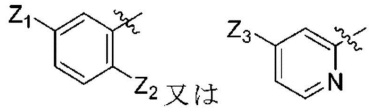
いくつかの実施形態では、ＺはＮＨである。他の実施形態では、ＺはＯである。いくつかの実施形態では、Ｒ$_1$はメチルである。いくつかの実施形態では、ｐは２、３又は４である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_2$は、

【０１８５】

【化５２】



であり、Ｚ$_1$及びＺ$_2$は、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＯＭｅ及び－ＣＮからなる群

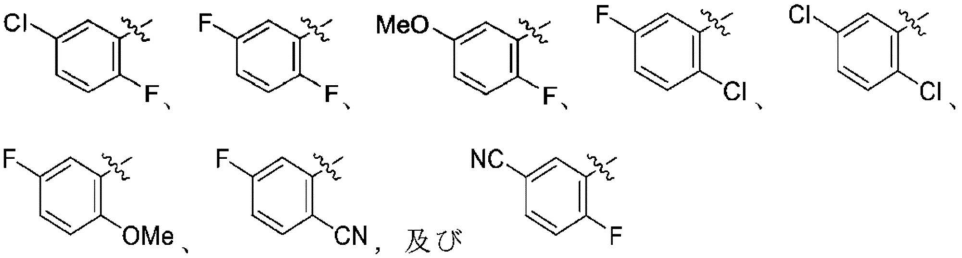
から選択され、Z_3は、H、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－OH、－O－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－CNからなる群から選択される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１８７】

【化５３】



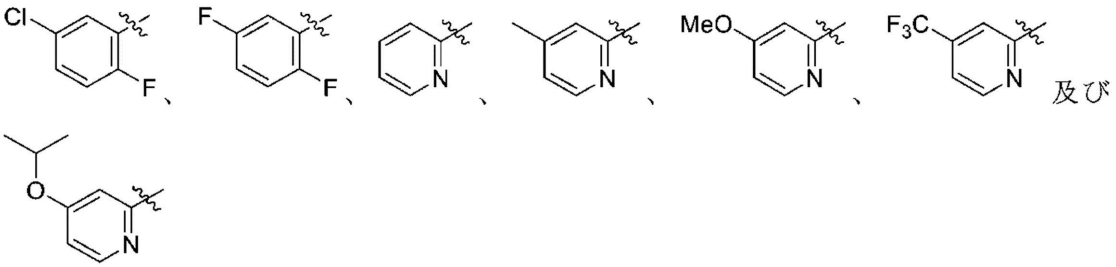
からなる群から選択される。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１８９】

【化５４】



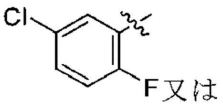
からなる群から選択される。

【０１９０】

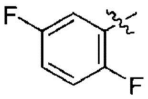
いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１９１】

【化５５】



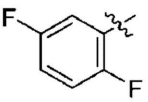
又は



である。いくつかの実施形態では、R_2は、

【０１９２】

【化５６】

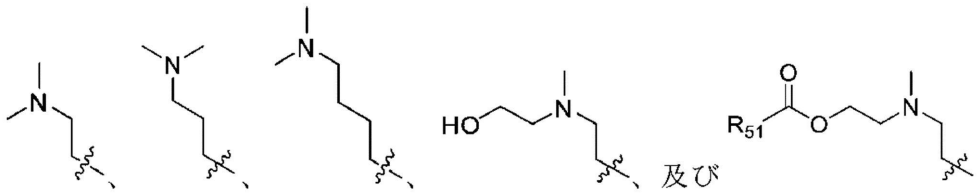


である。

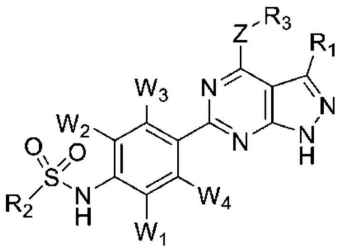
【０１９３】

いくつかの実施形態では、R_{33}＝メチルである。いくつかの実施形態では、R_{34}＝

メチルである。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、Ｒ３は、
【０１９５】
【化５７】

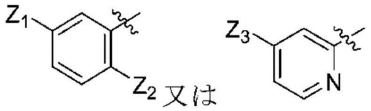


からなる群から選択され、Ｒ５１は（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルである。
【０１９６】
いくつかの実施形態では
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３及びＷ４はそれぞれＨであり；
Ｗ１は、Ｆ又はＣｌであり、Ｗ２、Ｗ３及びＷ４が、それぞれＨであり；又は
Ｗ１及びＷ２はそれぞれＦであり、Ｗ３及びＷ４がそれぞれＨである。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、Ｗ１はＦ又はＣｌであり、Ｗ２はＨであり、Ｗ３はＨであり、Ｗ４はＨである。いくつかの実施形態では、Ｗ１はＦであり、Ｗ２はＨであり、Ｗ３はＨであり、Ｗ４はＨである。いくつかの実施形態では、Ｗ１はＣｌであり、Ｗ２はＨであり、Ｗ３はＨであり、Ｗ４はＨである。
【０１９８】
更に別の態様では、式ＩＩＩ：
【０１９９】
【化５８】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
Ｒ１が、Ｈ及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；
Ｒ３が、－（ＣＨ２）ｐ－Ｎ（Ｒ３３）Ｒ３４からなる群から選択され；
ｐが２、３又は４であり；
Ｒ２が、
【０２００】
【化５９】



であり；
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ

－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ３３及びＲ３４が、互いに独立して、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４が、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ２１、－ＣＦ３、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ２１が、Ｈ及び（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０２０１】

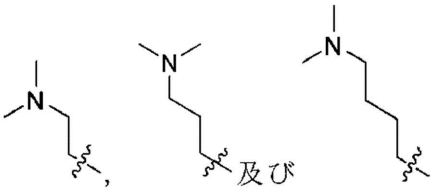
いくつかの実施形態では、Ｒ１はメチルである。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、

【０２０３】

【化６０】



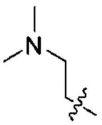
からなる群から選択される。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は

【０２０５】

【化６１】



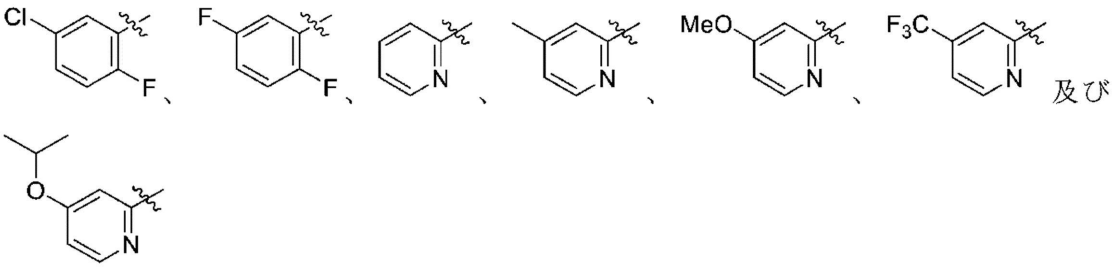
である。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

【０２０７】

【化６２】



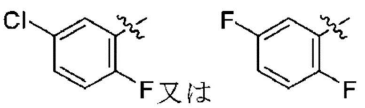
からなる群から選択される。

【０２０８】

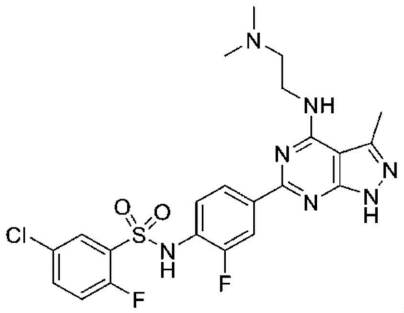
いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

【０２０９】

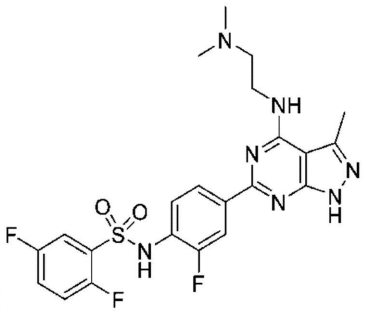
【化６３】



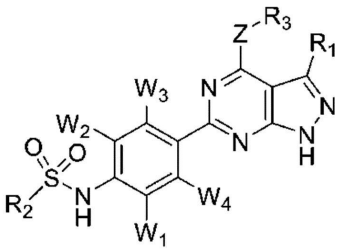
である。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、
W_1、W_2、W_3及びW_4はそれぞれＨであり；
W_1はＦであり、W_2、W_3及びW_4はそれぞれＨであり；又は
W_1及びW_2はそれぞれＦであり、W_3及びW_4がそれぞれＨである。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、W_1はＦであり、W_2、W_3及びW_4はそれぞれＨである。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、ＺはＮＨである。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、
【０２１４】
【化６４】



及び



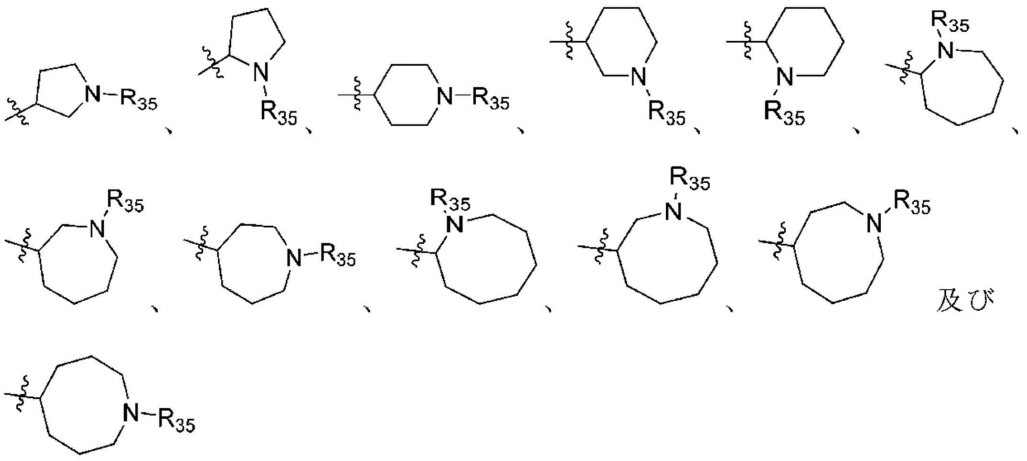
からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩で提供される。
【０２１５】
更に別の態様では、式ＩＩＩ：
【０２１６】
【化６５】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
R_1が、Ｈ及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；
R_3が、
【０２１７】

【化６６】



からなる群から選択される窒素含有複素環であり、窒素含有複素環の－ＣＨ$_2$－基上の０、１又は２個の水素が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＦ３又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルで置換されており；

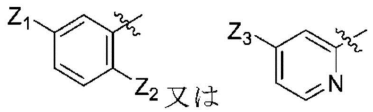
Ｒ$_{35}$が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルであり；

Ｒ$_{50}$が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_2$が、

【０２１８】

【化６７】



であり；

Ｚ$_1$及びＺ$_2$が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ$_3$が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ$_1$がＦであり；

Ｗ$_2$が、Ｈ又はＦであり；

Ｗ$_3$がＨであり；

Ｗ$_4$がＨである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０２１９】

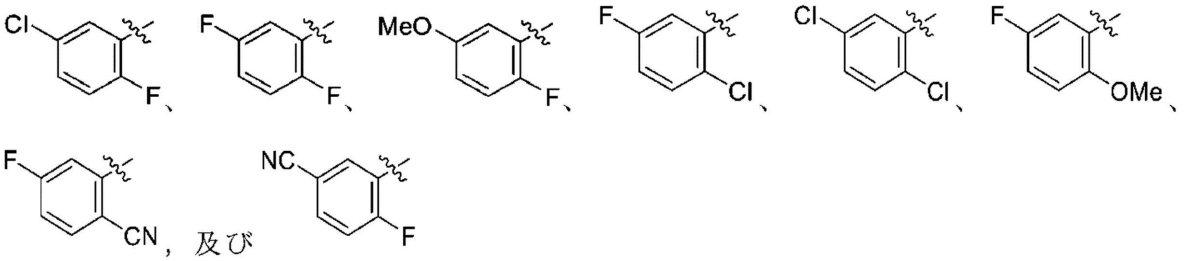
いくつかの実施形態では、ＺはＯである。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_2$は、

【０２２１】

【化６８】



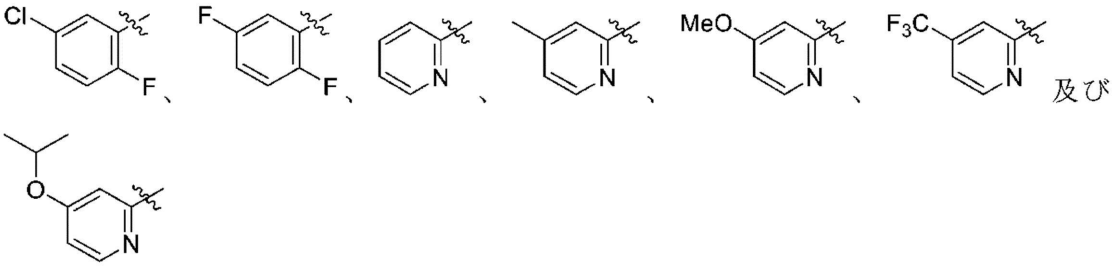
からなる群から選択される。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０２２３】

【化６９】



からなる群から選択される。

【０２２４】

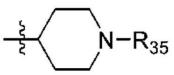
いくつかの実施形態では、R_1はメチルである。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、R_3は

【０２２６】

【化７０】



である。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、R_{35}はメチル又はイソプロピルである。

【０２２８】

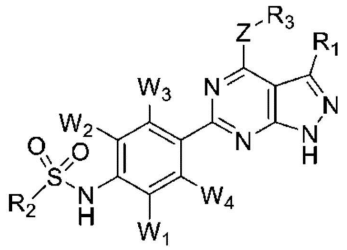
いくつかの実施形態では、W_2はＨである。

【０２２９】

更に別の態様では、式ＩＩＩ：

【０２３０】

【化７１】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

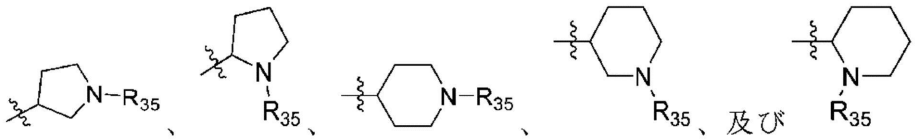
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

R_1が、Ｈ及び－（C_1～C_4）－アルキルからなる群から選択され；

R_3が、

【０２３１】

【化７２】



からなる群から選択される窒素含有複素環であり、窒素含有複素環の－ＣＨ$_2$－基のいずれかの０、１又は２個の水素が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＦ３又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルで置換されており；

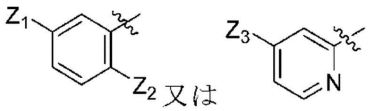
Ｒ$_{35}$が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルであり；

Ｒ$_{50}$が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ$_2$が、

【０２３２】

【化７３】



であり；

Ｚ$_1$及びＺ$_2$が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ$_3$が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ$_1$が、Ｆ、Ｃｌ又はＯＭｅであり；

Ｗ$_2$が、Ｈ又はＦであり；

Ｗ$_3$がＨであり；

Ｗ$_4$がＨである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、ＺはＯである。

【０２３４】

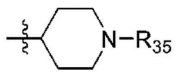
いくつかの実施形態では、Ｒ$_1$はメチルである。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_3$は

【０２３６】

【化７４】



である。

【０２３７】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_{35}$はメチル又はイソプロピルである。

【０２３８】

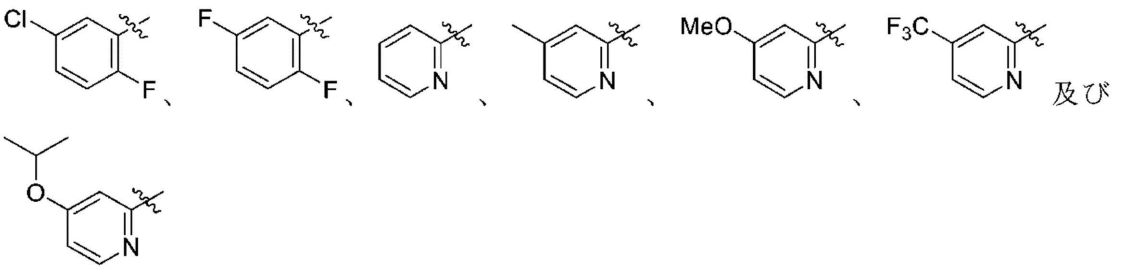
いくつかの実施形態では、Ｗ$_2$はＨである。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_2$は、

【０２４０】

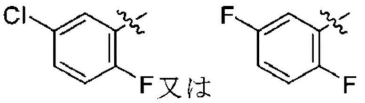
【化７５】



からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

【０２４１】

【化７６】



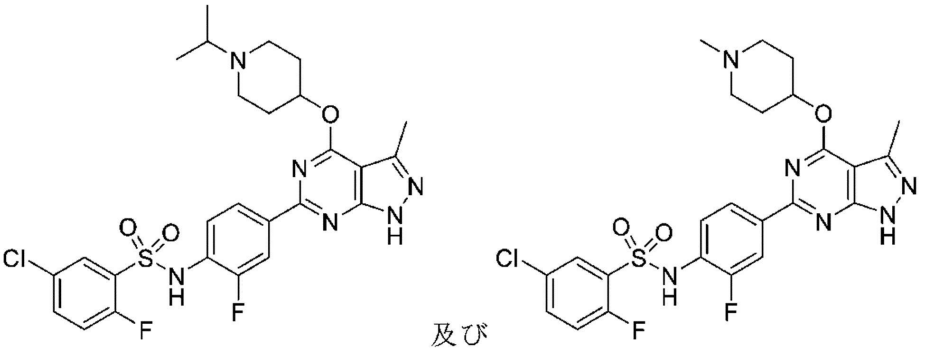
である。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、

【０２４３】

【化７７】



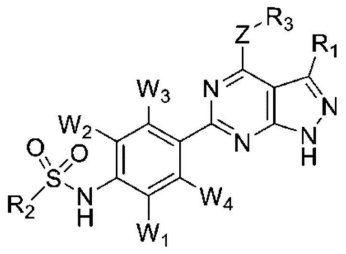
からなる群から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０２４４】

更に別の態様では、式ＩＩＩ：

【０２４５】

【化７８】



式ＩＩＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

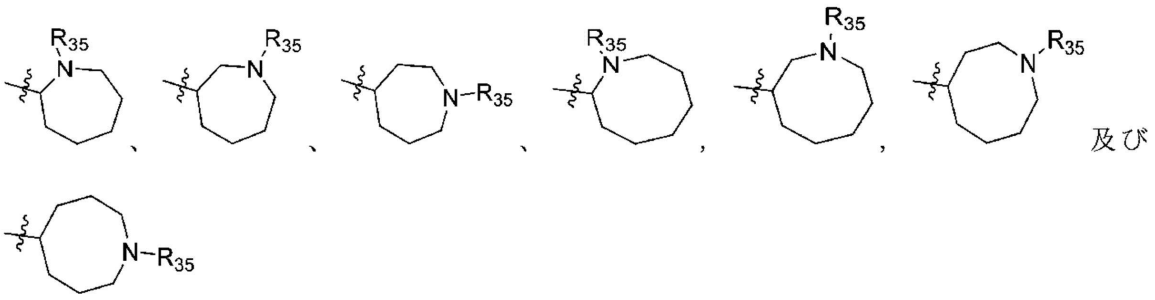
式中、

Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；

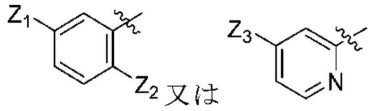
Ｒ１が、Ｈ及び－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルからなる群から選択され；

Ｒ３が、

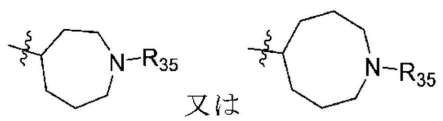
【０２４６】
【化７９】



からなる群から選択される窒素含有複素環であり、窒素含有複素環の－ＣＨ$_2$－基のいずれかの０、１又は２個の水素が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＮ、－ＣＦ３又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルで置換されており；
Ｒ$_{35}$が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一の若しくは異なる置換基Ｒ$_{50}$で置換された（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルであり；
Ｒ$_{50}$が、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｒ$_2$が、
【０２４７】
【化８０】

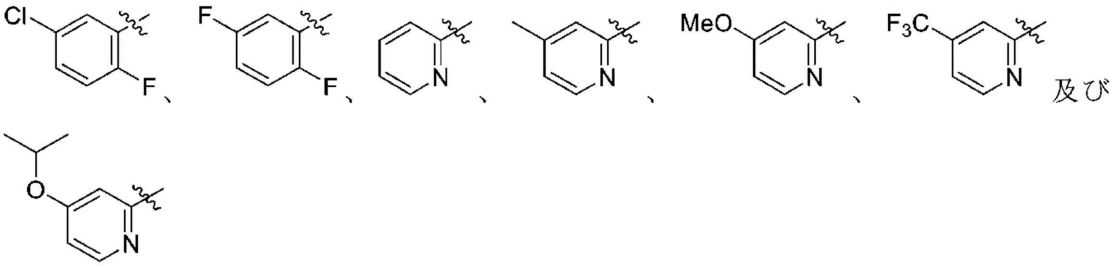


であり；
Ｚ$_1$及びＺ$_2$が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ$_3$が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ$_1$、Ｗ$_2$、Ｗ$_3$、Ｗ$_4$が、互いに独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＯＲ$_{21}$、－ＣＦ$_3$、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキル、及び－ＣＮからなる群から選択され、
Ｒ$_{21}$が、Ｈ及び（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０２４８】
いくつかの実施形態では、ＺはＯである。
【０２４９】
いくつかの実施形態では、Ｒ$_1$はメチルである。
【０２５０】
いくつかの実施形態では、Ｒ$_3$は、
【０２５１】
【化８１】

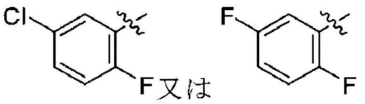


である。
【０２５２】
いくつかの実施形態では、Ｒ$_{35}$はメチル又はイソプロピルである。
【０２５３】

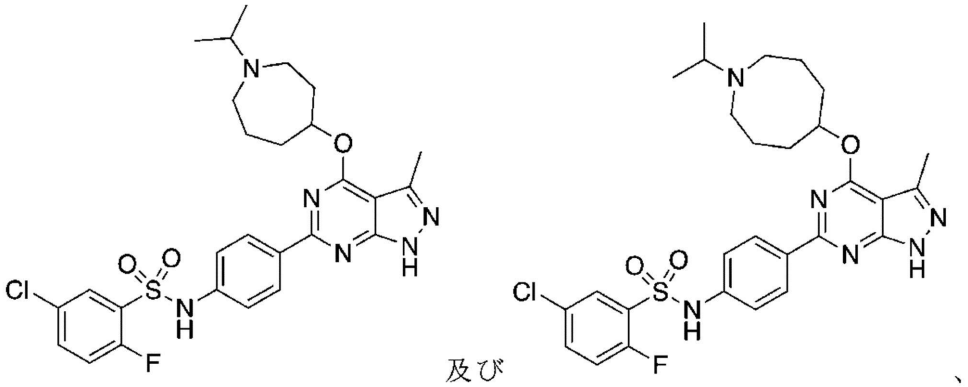
いくつかの実施形態では、
W_1は、H、F、Cl又はOMeであり；
W_2は、H又はFであり；
W_3はHであり；
W_4はHである。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、W_1はFであり、W_2はHであり、W_3はHであり、W_4はHである。いくつかの実施形態では、W_1はClであり、W_2はHであり、W_3はHであり、W_4はHである。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、R_2は、
【０２５６】
【化８２】



からなる群から選択される。
【０２５７】
いくつかの実施形態では、R_2は、
【０２５８】
【化８３】

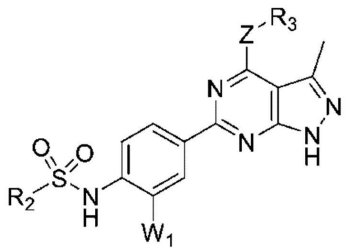


である。
【０２５９】
いくつかの実施形態では、
【０２６０】
【化８４】



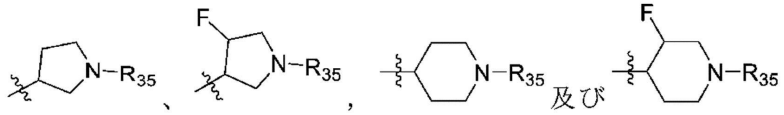
から選択される化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０２６１】
更に別の態様では、式ＩＶ：
【０２６２】

【化８５】

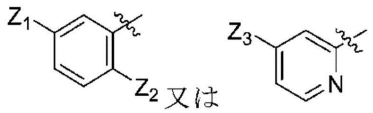


式ＩＶ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｚが、Ｏ及びＮＨからなる群から選択され；
R_3が、－（CH_2）$_p$－Ｎ（R_{33}）R_{34}、
【０２６３】
【化８６】



からなる群から選択され、
ｐが２、３又は４であり；
R_{33}及びR_{34}が、互いに独立して、非置換であるか、又は１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；
R_{35}が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基R_{50}で置換された（C_1～C_4）－アルキルであり；
R_{50}が、ハロゲン、－OR_{27}、－Ｏ－（C_1～C_4）－アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；
R_{27}が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_2$からなる群から選択され；
R_2が、
【０２６４】
【化８７】



であり；
Z_1及びZ_2が、互いに独立して、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3、及び－ＣＮからなる群から選択され；
Z_3が、Ｈ、ハロゲン、（C_1～C_4）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（C_1～C_4）アルキル、－CF_3及び－ＣＮからなる群から選択され；
W_1がハロゲンである、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０２６５】
いくつかの実施形態では、ＺはＯである。他の実施形態では、ＺはＮＨである。
【０２６６】
いくつかの実施形態では、R_{27}は、Ｈ又は－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、R_3は、－（CH_2）$_p$－Ｎ（R_{33}）R_{34}である。いく

つかの実施形態では、ｐ＝２である。いくつかの実施形態では、Ｒ３３はメチルである。

【０２６８】

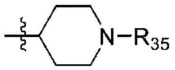
一部の実施形態では、Ｒ３４はメチルである。他の実施形態では、Ｒ３４は、－（ＣＨ２）２－ＯＨ、又は－（ＣＨ２）２－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキルである。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は

【０２７０】

【化８８】



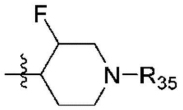
実施形態では、Ｒ３５はメチル又はイソプロピルである。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は

【０２７２】

【化８９】



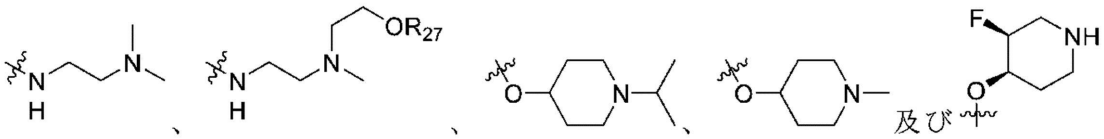
である。いくつかの実施形態では、Ｒ３５はＨである。

【０２７３】

いくつかの実施形態では、Ｚ－Ｒ３は、

【０２７４】

【化９０】



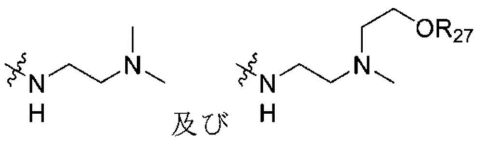
からなる群から選択される。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、Ｚ－Ｒ３は、

【０２７６】

【化９１】



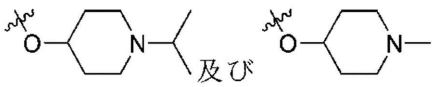
からなる群から選択される。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、Ｚ－Ｒ３は、

【０２７８】

【化９２】



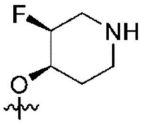
からなる群から選択される。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、Ｚ－Ｒ３は

【０２８０】

【化９３】



である。

【０２８１】

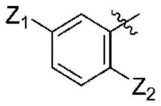
いくつかの実施形態では、Ｗ１はＦである。他の実施形態では、Ｗ１はＣｌである。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

【０２８３】

【化９４】



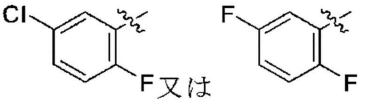
である。Ｚ１及びＺ２は、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ３、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０２８４】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は、

【０２８５】

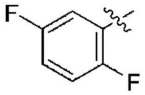
【化９５】



である。いくつかの実施形態では、Ｒ２は

【０２８６】

【化９６】



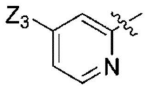
である。

【０２８７】

いくつかの実施形態では、Ｒ２は

【０２８８】

【化９７】



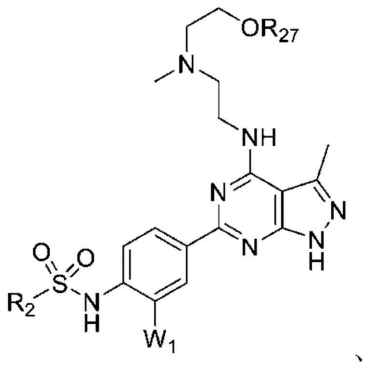
である。Ｚ３は、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ３、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から、又はＨ、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から、又は－ＣＨ３、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶａ：

【０２９０】

【化９８】



、

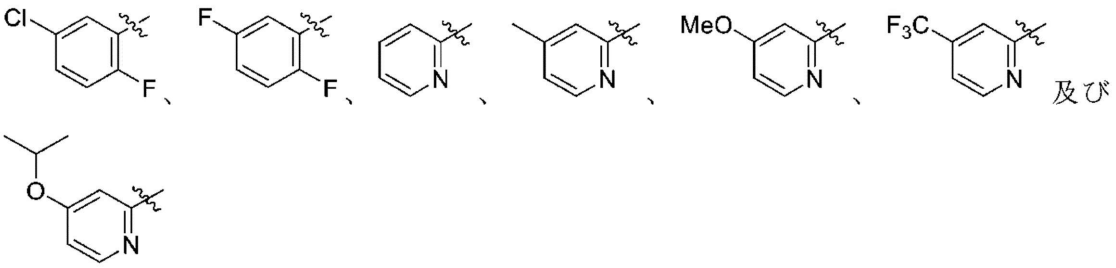
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｒ２が、

【０２９１】

【化９９】



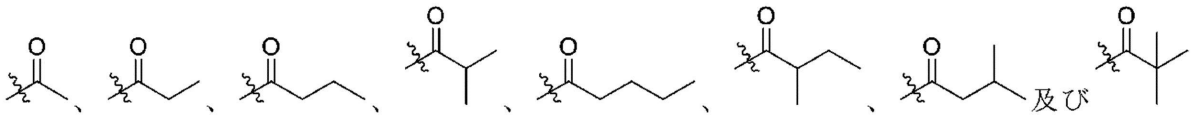
からなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；

Ｒ２７が、Ｈ、

【０２９２】

【化１００】



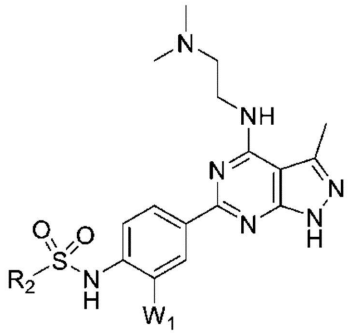
からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｂ：

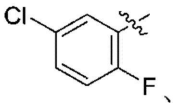
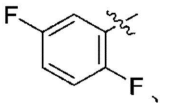
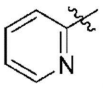
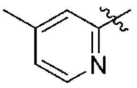
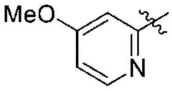
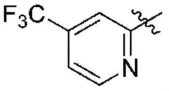
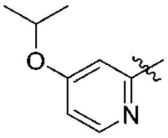
【０２９４】

【化１０１】

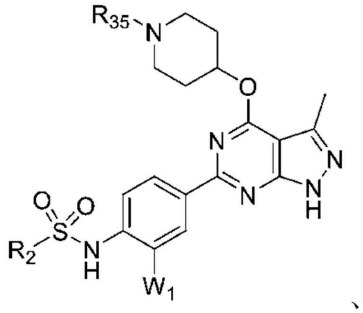


の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

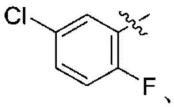
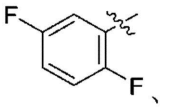
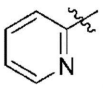
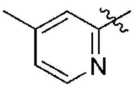
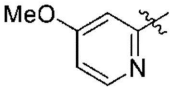
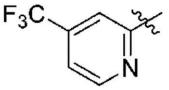
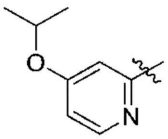
式中、
R_2が、
【０２９５】
【化１０２】


、

、

、

、

、

及び


からなる群から選択され；
W_1が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。
【０２９６】
いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｃ：
【０２９７】
【化１０３】

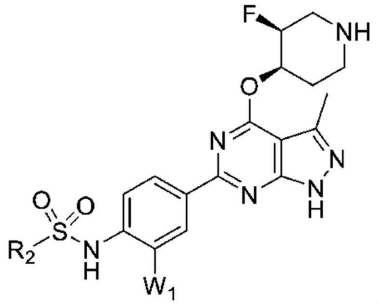

、

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
R_2が、
【０２９８】
【化１０４】


、

、

、

、

、

及び


からなる群から選択され；
W_1が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；
R_{35}が、メチル及びイソプロピルからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、式ＩＶｄ：
【０３００】

【化１０５】



、

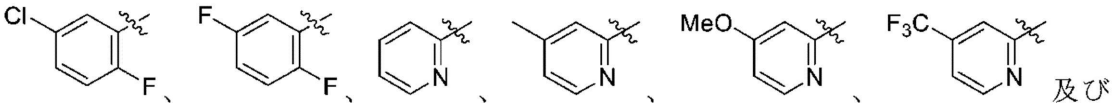
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

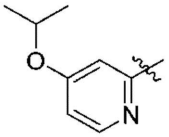
Ｒ２が、

【０３０１】

【化１０６】



及び



からなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。

【０３０２】

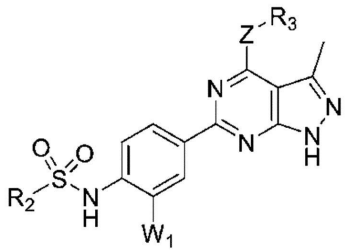
いくつかの実施形態では、式ＩＶの化合物は、以下の表Ａにおいて番号付けされる化合物２８、３８、７８、７９、８４、８５、９９、１００、１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０７、１０６、１０８、１０９、１１０、１１１、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４７、１４８、１４９、１５５、１５６、１６３、１６４、１６５、１６６、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７３、及び１７４、又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３０３】

別の態様では、式ＩＶ：

【０３０４】

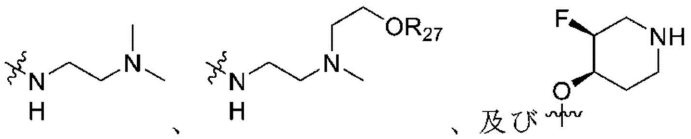
【化１０７】



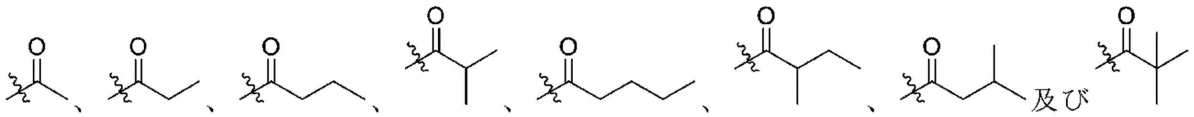
式ＩＶ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

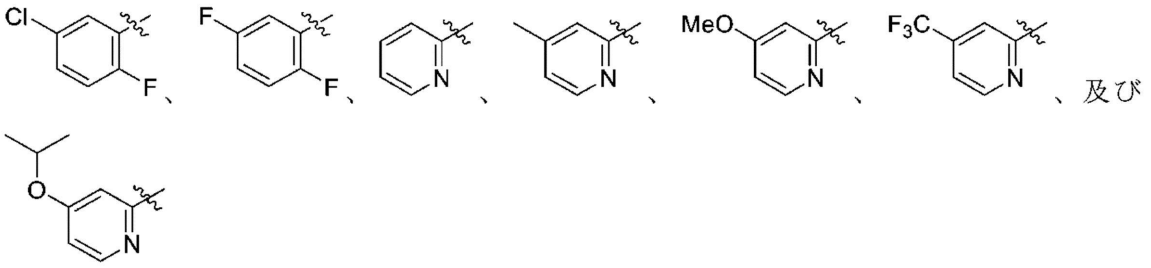
式中、
Ｚ－Ｒ３が、
【０３０５】
【化１０８】



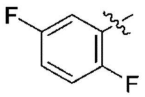
からなる群から選択され；
Ｒ２７が、Ｈ、
【０３０６】
【化１０９】



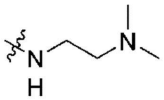
からなる群から選択され；
Ｒ２が、
【０３０７】
【化１１０】



からなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０３０８】
いくつかの実施形態では、Ｗ１はＣｌである。他の実施形態では、Ｗ１はＦである。いくつかの実施形態では、Ｒ２は
【０３０９】
【化１１１】

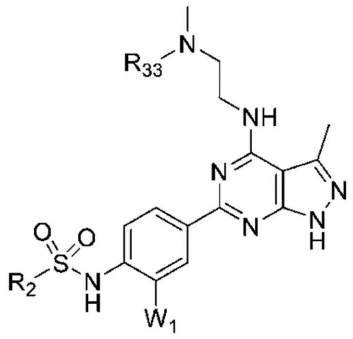


である。いくつかの実施形態では、Ｒ２７はＨである。いくつかの実施形態では、Ｚ－Ｒ３は
【０３１０】
【化１１２】



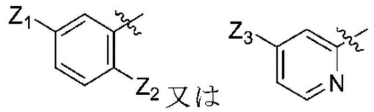
である。

【０３１１】
別の態様では、式Ｖ：
【０３１２】
【化１１３】

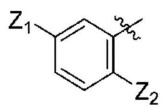


式Ｖ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Ｒ２が、
【０３１３】
【化１１４】

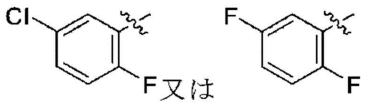


であり；
Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；
Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；
Ｒ３３が、－ＣＨ３又は－（ＣＨ２）－（ＣＨ２）－ＯＲ２７であり；
Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０３１４】
いくつかの実施形態では、Ｗ１はＦである。いくつかの実施形態では、Ｗ１はＣｌである。
【０３１５】
いくつかの実施形態では、Ｒ２は、
【０３１６】
【化１１５】



である。Ｚ１及びＺ２は、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ３、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ３）２及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。
【０３１７】
いくつかの実施形態では、Ｒ２は、
【０３１８】

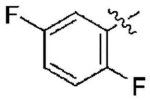
【化１１６】



である。いくつかの実施形態では、R_2は

【０３１９】

【化１１７】



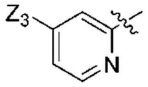
である。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、R_2は

【０３２１】

【化１１８】



である。Z_3は、H、Cl、F、$-CH_3$、-CN、$-OCH(CH_3)_2$及び-OMeからなる群から、又はH、$-CH_3$、$-CF_3$、$-OCH(CH_3)_2$及び-OMeからなる群から、又は$-CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$～OMeからなる群から選択することができる。

【０３２２】

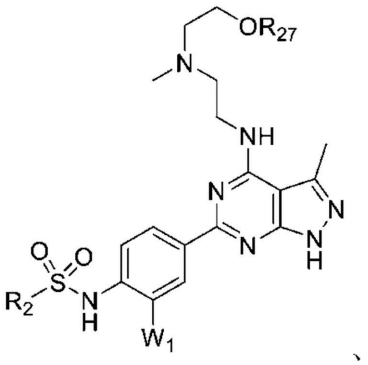
いくつかの実施形態では、R_{33}は$-CH_3$である。他の実施形態では、R_{33}は$-(CH_2-(CH_2)-OR_{27}$である。いくつかの実施形態では、R_{27}は、H及び-C(=O)-(C_1～C_4)アルキルからなる群から選択される。

【０３２３】

いくつかの実施形態では、式Vの化合物は、式Va：

【０３２４】

【化１１９】



、

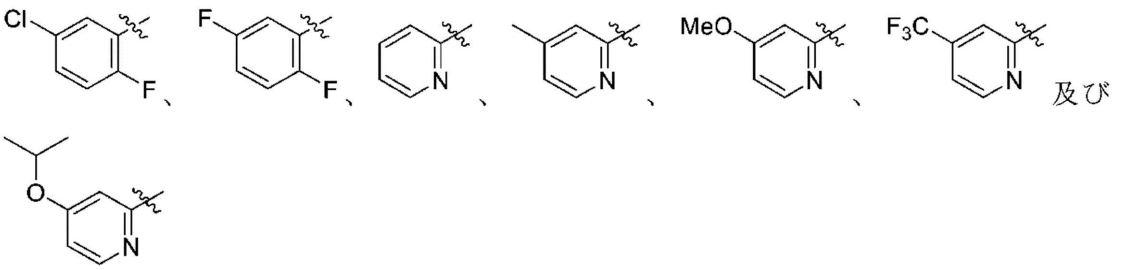
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

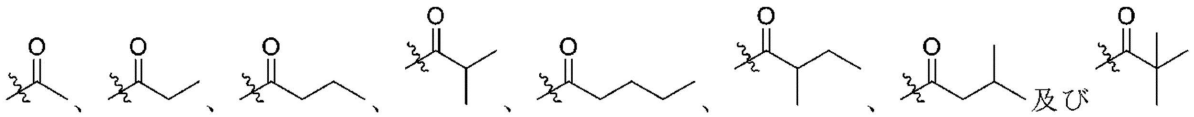
R_2が、

【０３２５】

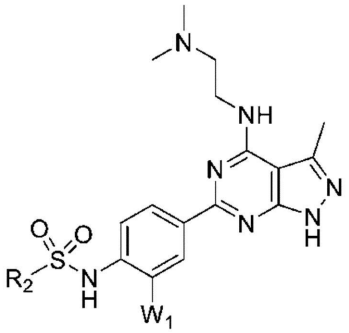
【化１２０】



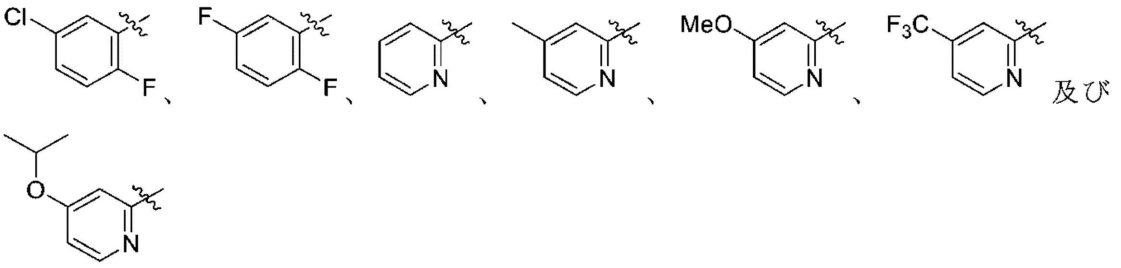
からなる群から選択され；
W_1が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択され；
R_{27}が、Ｈ、
【０３２６】
【化１２１】



からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。
【０３２７】
いくつかの実施形態では、式Ｖの化合物は、式Ｖｂ：
【０３２８】
【化１２２】



の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
R_2が、
【０３２９】
【化１２３】



からなる群から選択され；
W_1が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。
【０３３０】

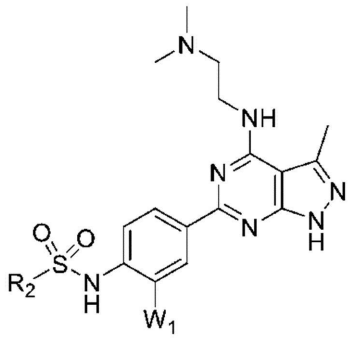
いくつかの実施形態では、式Ｖの化合物は、以下の表Ａに番号付けされる化合物９、２０、２２、２４、２７、３０、３８、４５、７２、７３、７８、８４、８５、９９、１００、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２５、１５０、１５１、１５２、及び１５３、又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３３１】

一態様では、式Ｖｂ：

【０３３２】

【化１２４】



式Ｖｂ

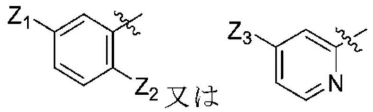
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｒ$_2$が、

【０３３３】

【化１２５】



又は

であり；

Ｚ$_1$及びＺ$_2$が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ$_3$が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルキル、－ＣＦ$_3$及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ$_1$が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０３３４】

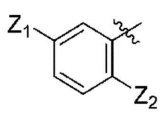
いくつかの実施形態では、Ｗ$_1$はＦである。他の実施形態では、Ｗ$_1$はＣｌである。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_2$は、

【０３３６】

【化１２６】



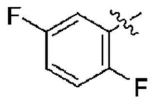
である。Ｚ$_1$及びＺ$_2$は、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０３３８】

【化１２７】



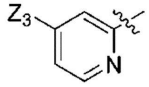
である。

【０３３９】

いくつかの実施形態では、R_2は

【０３４０】

【化１２８】



である。Z_3は、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－ＣＨ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から、又はＨ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から、又は－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０３４１】

いくつかの実施形態では、式Ｖｂの化合物は、以下の表Ａに番号付けされている化合物９、３８、４５、８４、８５及び１１１、又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３４２】

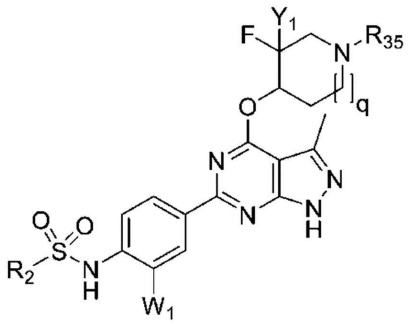
いくつかの実施形態では、式Ｖｂの化合物は、以下の表Ａに番号付けされている化合物２４、２７、３０、７３、１００、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１３及び１１２、又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３４３】

別の態様では、式ＶＩ：

【０３４４】

【化１２９】



式ＶＩ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

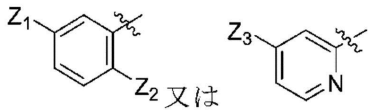
Y_1が、Ｈ又はＦであり；

ｑが０又は１であり；

R_2が、

【０３４５】

【化１３０】



であり；

Ｚ１及びＺ２が、互いに独立して、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｚ３が、Ｈ、ハロゲン、（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、－ＣＦ３及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｈ及びハロゲンからなる群から選択され；

Ｒ３５が、Ｈ、又は非置換であるか、若しくは１つ以上の同一若しくは異なる置換基Ｒ５０で置換された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルであり；

Ｒ５０が、ハロゲン、－ＯＲ２７、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＣＦ３、及び－ＣＮからなる群から選択され；

Ｒ２７が、Ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ４）アルキル、α－カルボキシル基によって結合された天然アミノ酸、及び－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【０３４６】

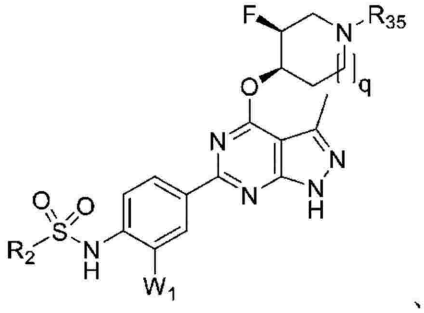
いくつかの実施形態では、Ｙ１はＨである。

【０３４７】

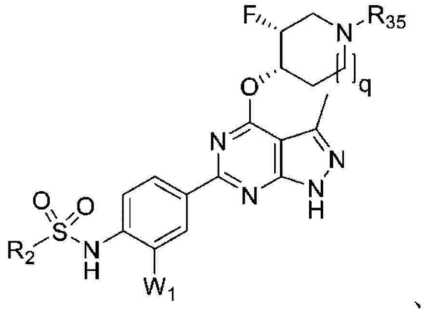
いくつかの実施形態では、式ＶＩの化合物は、

【０３４８】

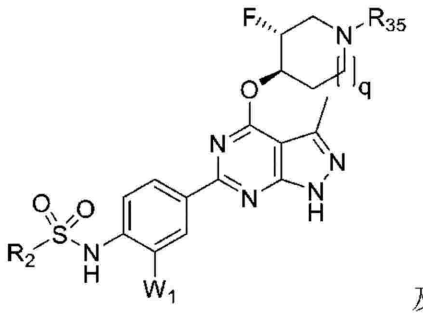
【化１３１】



式ＶＩａ、

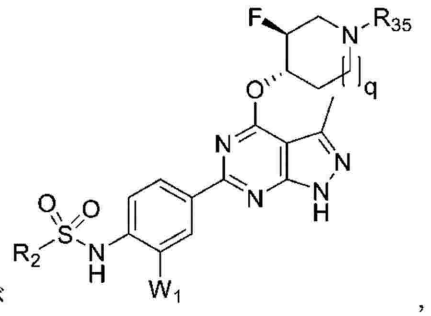


式ＶＩｂ、



式ＶＩｃ

及び



式ＶＩｄ、

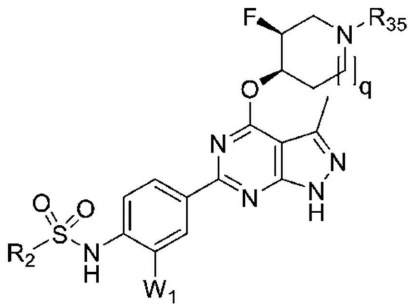
又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩａ：

【０３５０】

【化１３２】



の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、ｑ＝１である。

【０３５２】

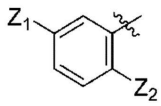
いくつかの実施形態では、W_1はＦである。他の実施形態では、W_1はＣｌである。

【０３５３】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０３５４】

【化１３３】



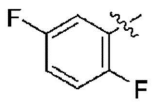
である。Z_1及びZ_2は、互いに独立して、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０３５５】

いくつかの実施形態では、R_2は、

【０３５６】

【化１３４】



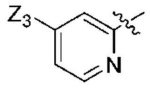
である。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、R_2は

【０３５８】

【化１３５】



である。Z_3は、Ｈ、Ｃｌ、Ｆ、－CH_3、－ＣＮ、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から、又はＨ、－CH_3、－CF_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から、又は－CH_3、－ＯＣＨ（CH_3）$_2$及び－ＯＭｅからなる群から選択することができる。

【０３５９】

いくつかの実施形態では、R_{27}は、Ｈ及び－Ｃ（＝Ｏ）－（C_1～C_4）アルキルからなる群から選択される。

【０３６０】

いくつかの実施形態では、R_{35}は、Ｈ、又は非置換である（C_1～C_4）－アルキル

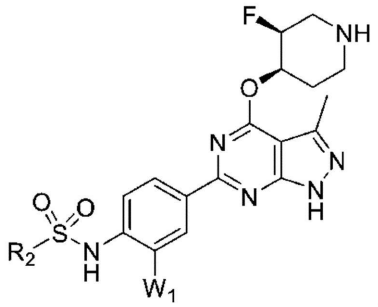
（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ３５はＨである。

【０３６１】

いくつかの実施形態では、式ＶＩの化合物は、式ＶＩａ：

【０３６２】

【化１３６】



、

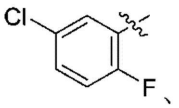
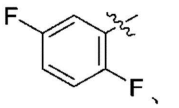
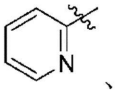
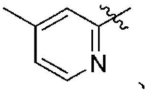
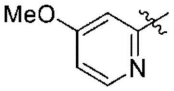
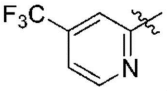
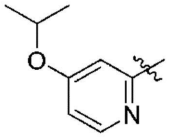
の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、

Ｒ２が、

【０３６３】

【化１３７】


、

、

、

、

、

及び


からなる群から選択され；

Ｗ１が、Ｈ、Ｃｌ及びＦからなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容され得る塩である。

【０３６４】

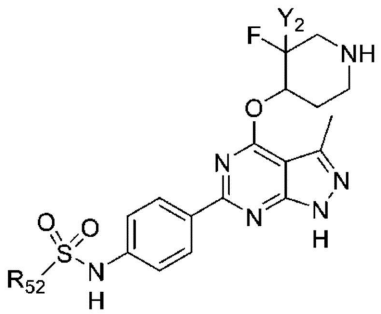
いくつかの実施形態では、式ＶＩの化合物は、以下の表Ａに記載される化合物２９、４１、４２、４４、４６、４７、４９、５０、５３、５４、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６６、６７、６９、７０、７１、９２、１５５及び１５６、又はその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【０３６５】

本明細書に記載される式ＶＩに関する全ての実施形態について、式ＶＩの化合物は、好ましくはラセミ体の式ＶＩａ：

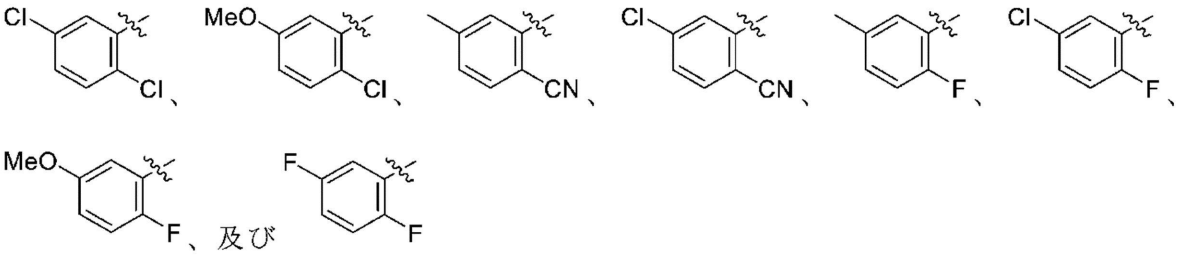
【０３６６】

【化１３８】



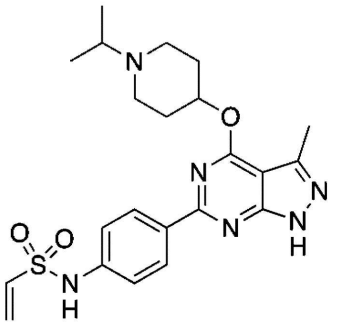
式ＶＩａ

の化合物、又はその薬学的に許容され得る塩であって、
式中、
Y_2が、H又はFであり；
R_{52}が、
【０３６７】
【化１３９】



、及び

からなる群から選択される化合物である。
【実施例】
【０３６８】
以下の実験手順及び実施例の説明では、いくつかの略語及び頭字語を使用する。これらの略語及び頭字語のほとんどは、当業者によって理解されるであろう。
【０３６９】
化合物の調製
ＡＣＳグレードの溶媒及び試薬を更に精製することなく使用した。
【０３７０】
調製された化合物は、一般に、分光学的データ及びクロマトグラフィーデータ、特に質量スペクトル（ＭＳ）及び／又は核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルによって特徴付けた。'Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、一般に６００ＭＨｚで記録した。ＮＭＲの特性評価では、化学シフトδ（ｐｐｍ）、水素原子の数（Ｈ）、カップリング定数Ｊ（Ｈｚ）及び多重度（ｓ：一重項、ｄ：二重項、ｄｄ：二重項、ｔ：三重項、ｄｔ：二重項、ｍ：多重項）；ｂｒ：ブロード）が示されている。ＭＳ特性評価では、使用するイオン化法に応じて形成された分子イオン（Ｍ）又はイオン［Ｍ＋１］などの関連イオン、すなわちプロトン化分子イオン［Ｍ＋Ｈ）］又はイオン［Ｍ－１］のピークの質量数（ｍ／ｚ）が与えられる。一般に、イオン化法はエレクトロスプレーイオン化（ＥＳ＋又はＥＳ－）であった。
【０３７１】
化合物１　Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）エテンスルホンアミド
【０３７２】
【化１４０】



【０３７３】
（ｉ）４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル

）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
【０３７４】
市販の４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１．００ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、１．００当量）を、磁気撹拌棒を入れた反応容器内でＴＨＦ（１３．３ｍＬ、０．４Ｍ）に溶解し、引き続いて室温で３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．４２ｍＬ、２６．５ｍｍｏｌ、５．００当量）及びピリジニウム４－トルエンスルホネート（６６．３ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。無色の反応混合物を６０℃で３時間加熱し（溶液はわずかに黄色になった）、冷却した後、揮発性物質を蒸発させた。残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、所望の生成物（１．２８ｇ、収率９４％）を、わずかに黄色固体として得た。
【０３７５】
（ｉｉ）６－クロロ－４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン
１－イソプロピルピペリジン－４－オール（４９８ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ、４．７４当量）を、アルゴン雰囲気下、磁気撹拌棒を入れた反応容器中で乾燥ＴＨＦ（５．００ｍＬ）に溶解し、混合物を氷浴で冷却した。次いで、水素化ナトリウム（２６．５ｍｇ、鉱油中６０％懸濁液）を添加し、混合物を氷浴上で約３０分間撹拌した。ＴＨＦ（２．００ｍＬ）に溶解した４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）１Ｈ－ピラゾロ３，４－ジピリミジン（２００ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加した。氷浴を除去し、ＴＬＣ（ＡｃＯＥｔ／ヘキサン）でモニターして出発物質が完全に変換するまで混合物を室温で撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。未精製の生成物を、酢酸エチル及びヘキサンの混合物を溶離液として用いたシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、蒸発後の所望の生成物（２４１ｍｇ、収率８８％）を無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９４．５［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０３７６】
（ｉｉｉ）Ｎ－（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）フェニル）エテンスルホンアミド
エテンスルホニルクロリド（２１７μＬ、２．２８ｍｍｏｌ、１．００当量）及び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）フェニルアミン（５００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、１．００当量）を、磁気撹拌子を入れた反応容器に添加した後、９．５８ｍＬの乾燥ＤＣＭ及び１９６μｌのピリジンを添加した。反応混合物を室温で撹拌した。２０時間後、反応混合物を氷浴で冷却し、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液でクエンチした（黄色の溶液が形成した）。有機相を分離し、水相を２Ｍ塩酸水溶液で酸性化し（白色沈殿が形成した）、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて未精製の生成物を得た。酢酸エチル及びヘキサンの混合物を溶離液として使用するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を白色固体として得た（２３４ｍｇ、収率３３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３０９．２［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０３７７】
（ｉｖ）Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）エテンスルホンアミド
磁気撹拌子を入れた反応容器に、ＭＫ００１６（７６．４ｍｇ、１．００当量）と共にＮ－（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）フェニル）エタンスルホンアミド（６０．０ｍｇ、１．００当量）を添加した。ＢＤＦＰ（１１．３ｍｇ）及び炭酸セシウム（１９６ｍｇ、２．２当量）、続いて１．９４ｍＬのジオキサン及び３２４ｕｌの水を添加し、混合物を撹拌しながら１００℃に加熱した。

反応をＬＣ－ＭＳでモニターした。３時間後、反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた水相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、未精製の生成物を褐色の油状物として得た。

【０３７８】

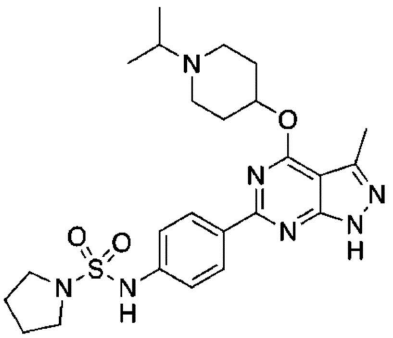
未精製の生成物を、Ｄｉｏｘ中の４ＭのＨＣｌ（１ｍＬ）及びｉＰｒＯＨ（１ｍＬ）の混合物に溶解し、室温で２時間撹拌した後、溶媒を蒸発させた。反応をＬＣ－ＭＳでモニターした。未精製の生成物を、Ｃ１８逆相カラムにより、０．１％ＴＦＡを含む水／ＭｅＣＮ勾配での溶出で精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、純粋な所望の生成物（１８ｍｇ、収率２０％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５７．７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．４０（ｄ，Ｊ＝１２．７５Ｈｚ，１Ｈ），９．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝１８．８０，８．９９Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．５７，４．８１Ｈｚ，２Ｈ），６．２０（ｄｄ，Ｊ＝１７．６１，５．１４Ｈｚ，１Ｈ），６．１３－６．００（ｍ，２Ｈ），５．９３－５．５７（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．１１（ｍ，７Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．００（ｔ，Ｊ＝１３．５７，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３７９】

化合物２　Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ピロリジン－１－スルホンアミド

【０３８０】

【化１４１】



【０３８１】

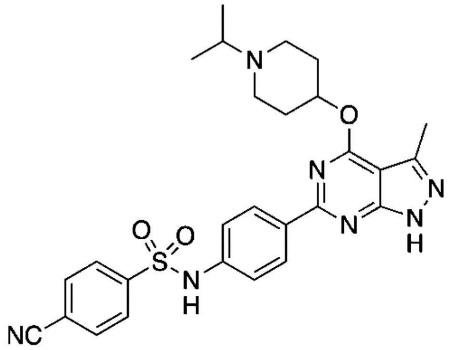
この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（５．６ｍｇ、収率８％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５００．７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}ＨＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４７（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．２１（ｄ，Ｊ＝１４．６７Ｈｚ，１Ｈ），９．３９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝１８．６６，９．０３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｂｒｔ，Ｊ＝８．７６Ｈｚ，２Ｈ），５．８７－５．６６（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．３６（ｍ，１０Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３８２】

化合物３　４－シアノ－Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０３８３】

【化１４２】



【０３８４】

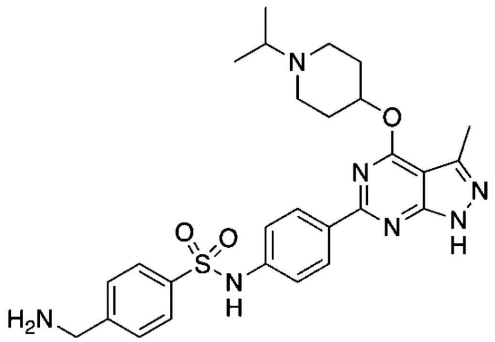
この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（１０３ｍｇ、収率７５％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３２．４［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５１（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．９５－１０．９３（ｍ，１Ｈ），９．４３（ｂｒｄ，１Ｈ），８．４１－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．０８－７．９６（ｍ，４Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．８３－５．６２（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．１８（ｍ，９Ｈ），２．５８－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３８５】

化合物４　４－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０３８６】

【化１４３】



【０３８７】

０℃で、化合物３（３３．５ｍｇ。０．０７ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール（６３０μＬ、０．１Ｍ）中の溶液を、塩化コバルト（ＩＩ）（１６．４ｍｇ。０．１３ｍｍｏｌ、２．００当量）で処理し、得られた混合物を５分間撹拌した後、水素化ホウ素ナトリウム（２３．８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。得られた懸濁液を徐々に室温まで温めた。１６時間後、１０ｍＬの塩酸の３Ｎ溶液を添加し、混合物を１０分間撹拌した後、１ｍＬの８８０アンモニア溶液を添加した。未精製の生成物を、Ｃ１８逆相カラムにより、０．１％ＴＦＡを含む水／ＭｅＣＮ勾配での溶出で精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、純粋な所望の生成物（１５．７ｍｇ、収率４７％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３６．７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：１３．４５　ｂｒｓ，１Ｈ），１０．９１－１０．６５（ｍ，１Ｈ），９．４３－９．１７（ｂｒｄ　１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），８．１９（ｂｒ，ｓ，２Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．２１，３．９１Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．６０，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝

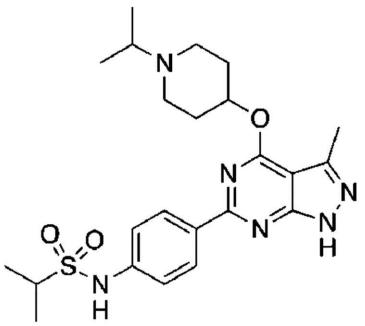
８．７９，４．１０Ｈｚ，２Ｈ），５．９２－５．４７（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．０５（ｍ，１０Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３８８】

化合物５　Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）プロパン－２－スルホンアミド

【０３８９】

【化１４４】



【０３９０】

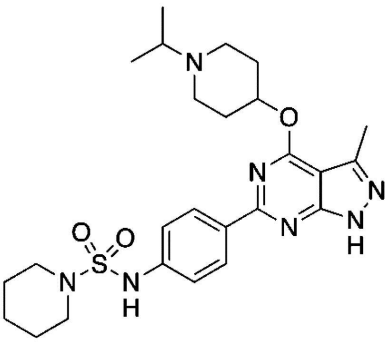
この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（８２．７ｍｇ、収率６７％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４７３．５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４５（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．１４－１０．１２（ｍ，１Ｈ），９．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４１－８．３６（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），５．８６－５．５５（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．１８（ｍ，５Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３９１】

化合物６　Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ピペリジン－１－スルホンアミド

【０３９２】

【化１４５】



【０３９３】

この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（１１．９ｍｇ、収率１４％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１４．６［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ１３．４６（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），１０．３２－１０．１７（ｍ，１Ｈ），９．２４（ｂｒ，ｄ，１Ｈ），８．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，８．９９Ｈｚ，２Ｈ），７．４２－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．

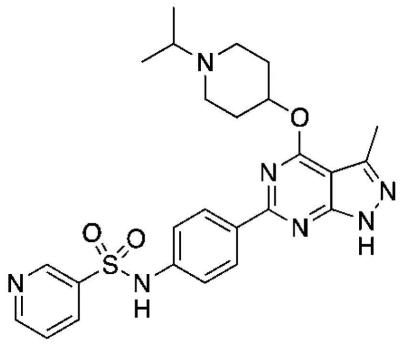
８５（ｍ，１Ｈ），３．３９－２．８９（ｍ，１０Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．３８（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．６４Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３９４】

化合物７　Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０３９５】

【化１４６】



【０３９６】

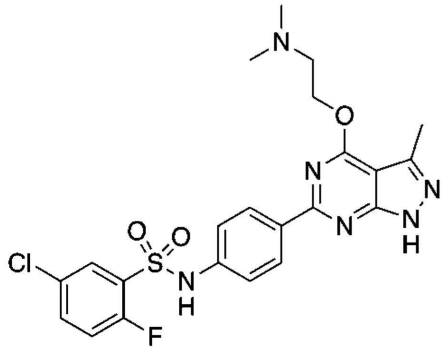
この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（１１３ｍｇ、収率７９％）を灰白色のＴＦＡ塩として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０８．６［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．９１－１０．８９（ｍ，１Ｈ），９．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．９６－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．８０－８．７８（ｍ，１Ｈ），８．３６－８．１９（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．８３－５．６１（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．１８（ｍ，５Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３９７】

化合物８　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０３９８】

【化１４７】



【０３９９】

（ｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

５０ｍＬの３口丸底フラスコに、Ｎ$_{2}$下、５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（１．００ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（１０ｍ

Ｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（０．９５６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ピリジン（０．３４５ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）を装入した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、ジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１／３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１．０３ｇ、収率５７％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４００】

（ｉｉ）２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］エチル）ジメチルアミン

２０ｍＬのバイアルに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７５．０ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジメチルアミノエタノール（２３．８ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、１．００当量）、炭酸カリウム（７２．２ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、２．００当量）及びアセトニトリル（３ｍＬ）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９５／５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（６５．０ｍｇ、収率７３％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３４０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４０１】

（ｉｉｉ）５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

８ｍＬのバイアルに、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（８７．３ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ、１．２０当量）、（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］エチル）ジメチルアミン（６０．０ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１．００当量）、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）、水（０．２ｍＬ）、炭酸セシウム（１１５ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、２．００当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１４．４ｍｇ、０．０１８０ｍｍｏｌ、０．１０当量）をN_2下で装入した。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４５分で０％Ｂ～４５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物５－クロロ－Ｎ－４－［４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（５０．０ｍｇ、収率４０％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５８９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４０２】

２５ｍＬの２口丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－（４－［４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（５４．０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、１．００当量）、イソプロピルアルコール（２．６ｍＬ）、２Ｍ塩酸（ガス）を装入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌し、減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×５０ｍｍ、５ｕｍ、移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：

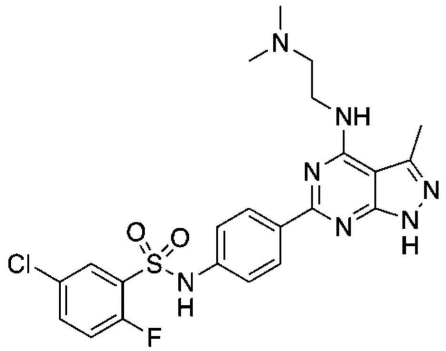
７分間で１８％Ｂ～３８％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた分取ＨＰＬＣによって精製し、所望の生成物５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（１２．７ｍｇ、収率２７％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４２（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１７（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，６Ｈ）．

【０４０３】

化合物９　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０４０４】

【化１４８】



【０４０５】

（ｉ）６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

８ｍＬのバイアルに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）－２Ｈ，３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７４．３ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（２２．８ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（３．０ｍＬ）及びトリエチルアミン（５７．７ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、２．２０当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９５／５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５５．０ｍｇ、収率６２％）を無色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４０６】

（ｉｉ）５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

８ｍＬのバイアルに、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（６９．２ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１．００当量）、６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（実施例８に記載される手順と同様に６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ３，４－ジピリミジンから調製）（５７．０ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、１．００当量）、１，４－ジオキサン（２．９ｍＬ）、水（０．３ｍＬ）、炭酸セシ

ウム（１０９ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ、２．００当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１３．７ｍｇ、０．０１７０ｍｍｏｌ、０．１０当量）を装入した。得られた溶液を１００℃で一晩撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４５分で０％Ｂ～５５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物５－クロロ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（５０．０ｍｇ、収率５１％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５８８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４０７】

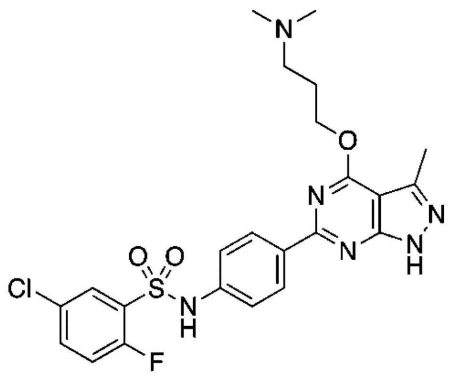
２５ｍＬの２口丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の５－クロロ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（５５．０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１．００当量）、イソプロパノール（３ｍＬ）、２Ｍ塩酸（ガス）を装入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌し、減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ、５ｕｍ移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で１８％Ｂ～３８％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた分取ＨＰＬＣによって精製しし、所望の生成物５－クロロ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（１３．６ｍｇ、収率２９％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０４［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），１０．６９（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｔ，Ｊ＝８．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ）．

【０４０８】

化合物１０　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（４－（ジメチルアミノ）ブトキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０４０９】

【化１４９】



【０４１０】

この化合物を実施例８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（１８．４ｍｇ、

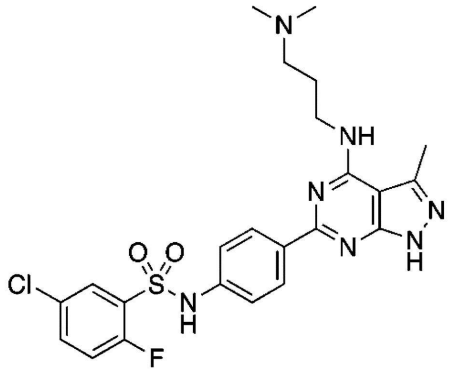
収率３９％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１９［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３９（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｓ，６Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０４１１】

化合物１１　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（４－（ジメチルアミノ）ブチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０４１２】

【化１５０】



【０４１３】

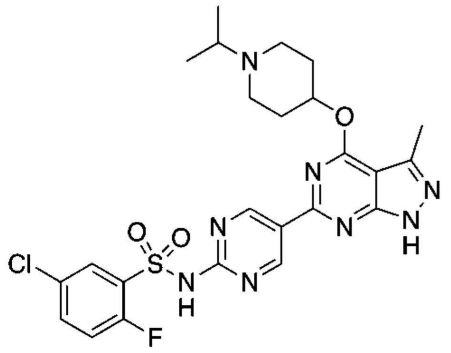
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物（１７．３ｍｇ、収率４０％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１８［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．９０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｓ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｓ，６Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，２Ｈ）．

【０４１４】

化合物１２　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピリミジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０４１５】

【化１５１】



【０４１６】

（ｉ）Ｎ－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

５－ブロモピリミジン－２－アミン（１．５０ｇ、８．６２ｍｍｏｌ、１．００当量）のテトラヒドロフラン（６０ｍＬ）中溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド（９．００ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ、１．０５当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）をN_2下、－４０℃で滴下した。得られた混合物を－４０°Ｃで０．５時間、更に室温で１時間撹拌した。次いで、５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（２．４０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．２０当量）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中溶液を－４０℃で滴下した。得られた混合物を－４０°Ｃで１時間、更に室温で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～１５％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（７５０ｍｇ、収率２４％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４１７】

（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－イル］ベンゼンスルホンアミド

Ｎ－（５－ブロモピリミジン－２－イル）－５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（７００ｍｇ、１．５３ｍｏｌ、１．００当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（９００ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ、２．３０当量）、酢酸カリウム（３８０ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、２．５０当量）及び［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１１２ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、０．１０当量）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中の混合物をN_2下、８５℃で１６時間撹拌し、水（１００ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ　１８カラム、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：７分で０％Ｂ～８０％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１４０ｍｇ、収率１８％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３２［Ｍ＋Ｈ－８２］＋

【０４１８】

（ｉｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピリミジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド

５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン－２－イル］ベンゼンスルホンアミド（９０．０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ、１．２０当量）、４－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］－１－イソプロピルピペリジン（実施例１に記載の手段と同様に、６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－３，４－ジピリミジンから調製、７５．０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ、１．００当量）、重炭酸ナトリウム（３１ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ、２．００当量）及び［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１６．００ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、０．１０当量）の１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）／エタノール（１．５ｍＬ）／水（２．０ｍＬ）中の混合物をN_2下、８０℃で２時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：７分で３０％Ｂ～８０％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（３０．０ｍｇ、収率２５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６４５［Ｍ＋Ｈ］＋．

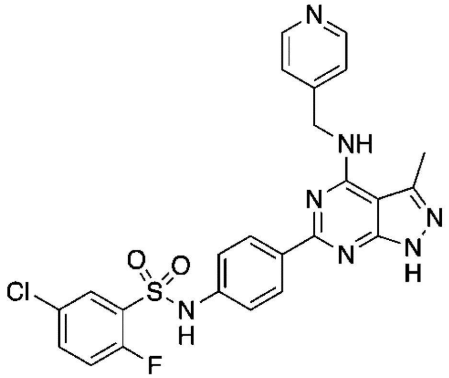
【０４１９】

（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジ

ン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）ピリミジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（５－［４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）メチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）－２Ｈ，３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］ピリミジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（３０．０ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール（２ｍＬ）中溶液に、１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）中４ＭＨＣｌ（ガス）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：８分で５４％Ｂ～７４％Ｂ；検出器：２５４ｎｍを用いた分取ＨＰＬＣによって精製し、所望の生成物（８．４ｍｇ、収率３２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６１［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），９．３６－９．１０（ｍ，２Ｈ），７．９９－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９１－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．０６（ｍ，９Ｈ），２．５８－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．

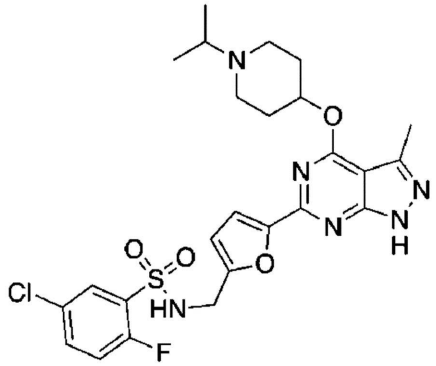
【０４２０】
化合物１３ ５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（ピリジン－４－イルメチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０４２１】
【化１５２】



【０４２２】
（ｉ）６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）－Ｎ－（ピリジン－４－イルメチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン
２０ｍＬのバイアルに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１５０ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（３ｍＬ）、４－ピリジンメタンアミン（６２．１ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、１．１０当量）、トリメチルアミン（５８．２ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ、１．１０当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、水（１０ｍＬ）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ Ｃ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：３５分で５％Ｂ～９５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１２０ｍｇ、収率６４％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３５９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２３】
（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（ピリジン－４－イルメチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド
実施例１に記載される一般的な手順に従って、所望の生成物（２０．０ｍｇ、収率５１％）をベージュ色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２４［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．０３（ｓ，１Ｈ），１１．００（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．４４（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．
【０４２４】
化合物１４　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド－２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド
【０４２５】
【化１５３】



【０４２６】
（ｉ）５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－カルバルデヒド
４－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ］－１－イソプロピルピペリジン、（実施例１に記載の手順と同様に６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ３，４－ジピリミジンから調製した）（５００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．００当量）及び５－ホルミルフラン－２－イルボロン酸（３００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．６９当量）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１０３ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ、０．１１当量）及び炭酸セシウム（７９９ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１．９３当量）の１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）及び水（２ｍＬ）中の混合物を、Ｎ$_{2}$下、１００℃で４時間撹拌し、水（５０ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮した。残渣を、石油エーテル中０～１００％酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－カルバルデヒド（４５０ｍｇ、収率７８％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５４［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０４２７】

（ｉｉ）（Ｅ）－５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－カルバルデヒドオキシム

５－［４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フラン－２－カルバルデヒド（４３０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、１．００当量）、酢酸ナトリウム（１７２ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、２．２０当量）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（８６．０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．３０当量）のエタノール（２０ｍＬ）中の混合物を５０℃で１時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した。混合物を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、（Ｅ）－５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－カルバルデヒドオキシム（３５０ｍｇ、未精製）を褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４６９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２８】

（ｉｉｉ）（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メタンアミン

（Ｅ）－Ｎ－［５－［４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フラン－２－イル）メチリデン］ヒドロキシルアミン（３００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）の酢酸（１０ｍＬ）中溶液に、亜鉛粉末（４１９ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。得られた混合物を５０°Ｃで２時間撹拌した。固体を濾別し、濾過ケーキを酢酸（２×１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：１０分で５０％Ｂ～８０％Ｂ；検出器：２５４ｎｍを用いた逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メタンアミン（５０．０ｍｇ、収率１７％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４２９】

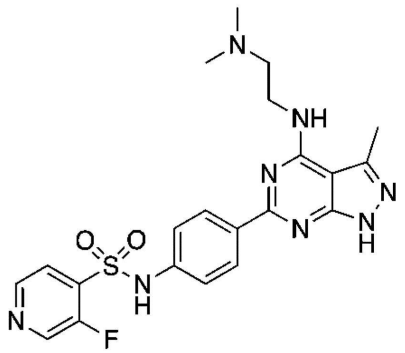
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド

１－（５－［４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フラン－２－イル）メタンアミン（５０．０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１．００当量）及びトリメチルアミン（１７．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ、１．５０当量）のジクロロメタン（３ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（２７．０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ、１．００当量）をN_2下、０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、水（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物をジクロロメタン（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮して、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（１５．０ｍｇ、未精製）を褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３０】
（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド－２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド（１５．０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、１．００当量）のメタノール（２ｍＬ）中の混合物に、１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌ（ガス）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ　１８カラム、１９×２５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分で２３％Ｂ～４２％Ｂ；検出器：２５４ｎｍを用いた分取ＨＰＬＣによって精製し、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（（５－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フラン－２－イル）メチル）ベンゼンスルホンアミド－２，２，２－トリフルオロアセトアルデヒド（６．５ｍｇ、収率４２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ－ＣＦ３ＣＯＯＨ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．８６－８．８３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３３－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．２０（ｍ，７Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，６Ｈ）．

【０４３１】
化合物１５　Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１　Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド

【０４３２】
【化１５４】



【０４３３】
（ｉ）４－（ベンジルスルファニル）－３－フルオロピリジン
４－クロロ－３－フルオロピリジン（２．００ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、１．００当量）のアセトニトリル（７．５ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（４．２０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加し、次いで、ベンジルメルカプタン（１．８９ｇ、０．０１５０ｍｍｏｌ、１．００当量）のアセトニトリル（１５ｍＬ）中溶液を０℃で添加した。次いで、最後に混合物を室温で撹拌し、減圧濃縮した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１／３）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィーによって精製して、所望の生成物４－（ベンジルスルファニル）－３－フルオロピリジン（２．５ｇ、収率７２％）を茶色～黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２２０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３４】

（ｉｉ）３－フルオロピリジン－４－スルホニルクロリド

塩酸（１２ｍＬ）のジクロロメタン（８ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮａＣｌＯ（１０ｍＬ，）、４－（ベンジルスルファニル）－３－フルオロピリジン（８００ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、１．００当量）を空気雰囲気下－５℃で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、－５℃で１時間撹拌した。反応物に、室温でジクロロメタンを添加した。合わせた有機層を食塩水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。未精製の生成物３－フルオロピリジン－４－スルホニルクロリドを更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３５】

（ｉｉｉ）４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン

５０ｍＬの３口丸底フラスコに、N_2下、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７５０ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）、ジヒドロピラン（２．２５ｍＬ、２６．７ｍｍｏｌ、７．１０当量）、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（５０．０ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、０．０５当量）を装入した。得られた溶液を６０℃で３時間撹拌し、減圧濃縮した。混合物をジクロロメタン（３０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（３／７）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７５０ｍｇ、収率７１％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２８７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３６】

（ｉｖ）６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

８ｍＬのバイアルに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）－２Ｈ，３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７４．３ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（２２．８ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（３．０ｍＬ）及びトリエチルアミン（５７．７ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、２．２０当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９５／５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５５．０ｍｇ、収率６２％）を無色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３７】

（ｖ）６－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ、１．００当量）及び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）アニリン（７７．６ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、１．２０当量）のジオキサン（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（３２．４ｍｇ、０．０４４０ｍｍｏｌ、０．１５０当量）、炭酸セシウム（１９２ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ、２．００当量）、水（０．３ｍＬ

）をＮ$_2$雰囲気下、室温で少しずつ添加した。得られた混合物をＮ$_2$雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＡｇｅｌａＣ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％トリフルオロ酢酸）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４５分で０％Ｂ～５５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いて、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、６－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８９ｍｇ、収率７６％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３８】

（ｖｉ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ）－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド

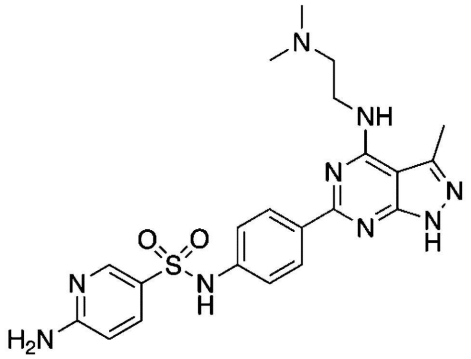
６－（４－アミノフェニル）－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５０．０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１．００当量）及び３－フルオロピリジン－４－スルホニルクロリド（１２３ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、５．００当量）のジクロロメタン（８ｍＬ）中の撹拌溶液に、空気雰囲気下、室温でピリジン（５０．０ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、５．００当量）を添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物を室温で水（３０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＡｇｅｌａＣ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％トリフルオロ酢酸）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４５分で０％Ｂ～５５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いて、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド（６０．０ｍｇ、収率４２％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４３９】

（ｖｉｉ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド

Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド（３５．０ｍｇ、０．０６３０ｍｍｏｌ、１．００当量）のイソプロパノール（１ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を以下の条件：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ　１８　３０＊２５０、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で７％Ｂ～３２％Ｂ；２５４ｎｍ；Ｒｔ：６．４７分；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いて、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－３－フルオロピリジン－４－スルホンアミド（５．９ｍｇ、収率１９％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４７１［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．９０（ｓ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．７５（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，６Ｈ）．

【０４４０】
化合物１６　６－アミノ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド
【０４４１】
【化１５５】



【０４４２】
（ｉ）６－クロロ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド
６－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド（２００ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び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）アニリン（２０６ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ、１．００当量）のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ピリジン８５．８ｍｇ、１．０８５ｍｍｏｌ、１．１５当量）を空気雰囲気下、０℃滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３×３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物６－クロロ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（２７０ｍｇ、収率７２％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０４４３】
（ｉｉ）６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド
６－クロロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イルフェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（１００ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ、１．００当量）の１－メチル－２－ピロリジノン（７．５ｍＬ）中の撹拌溶液に、ベンゼンメタンアミン、４－メトキシ－（５２．１ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、１．５０当量）を空気雰囲気下、室温で滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下にて６０℃で一晩撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（１／１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。これにより、６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（９０．０ｍｇ、収率７１％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０４４４】
（ｉｉｉ）４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３

，４－ｄ］ピリミジン
５０ｍＬの３口丸底フラスコに、N_2下、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７５０ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）、ジヒドロピラン（２．２５ｍＬ、２６．７ｍｍｏｌ、７．１０当量）、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（５０．０ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、０．０５当量）を装入した。得られた溶液を６０℃で３時間撹拌し、減圧濃縮した。混合物をジクロロメタン（３０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／ヘキサン（３／７）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７５０ｍｇ、収率７１％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４５】

（ｉｖ）６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン
８ｍＬのバイアルに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）－２Ｈ，３Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（７４．３ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（２２．８ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジクロロメタン（３．０ｍＬ）及びトリエチルアミン（５７．７ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、２．２０当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、減圧濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（９５／５）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５５．０ｍｇ、収率６２％）を無色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４６】

（ｖ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピリジン－３－スルホンアミド
６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（９０．０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、１．００当量）及び６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６１．５ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（１９．９ｍｇ、０．０２７０ｍｍｏｌ、０．１５０当量）、炭酸セシウム（１１８ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ、２．００当量）、水（０．３ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、１００℃で３時間撹拌した。未精製の生成物を、以下の条件：カラム：ＡｇｅｌａＣ１８カラム、１２０ｇ、移動相Ａ：水（０．０５％トリフルオロ酢酸）、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４５分で０％Ｂ～５５％Ｂ；検出器：２２０ｎｍを用いて、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピリジン－３－スルホンアミド（６２．０ｍｇ、収率５０％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４４７】

（ｖｉ）６－アミノ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド

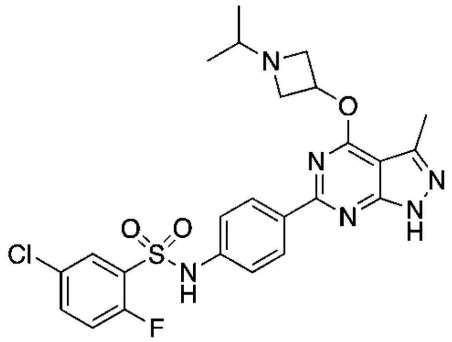
Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－６－［［（４－メトキシフェニル）メチル］アミノ］ピリジン－３－スルホンアミド（３０．０ｍｇ、０．０４５０ｍｍｏｌ、１．００当量）の撹拌溶液に、空気雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を空気雰囲気下にて２５℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ ＣＳＨ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤカラム、５ｕｍ、１９＊１５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／Ｌ ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１０Ｂ～３０Ｂ；２２０ｎｍ；ＲＴ１：５．９３；ＲＴ２；注入量：ｍＬ；ランの数：；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いて、逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、６－アミノ－Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（１．９ｍｇ、収率９％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．９３（ｓ，１Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｓ，３Ｈ），６．４３－６．４０（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ）．

【０４４８】

化合物１７ ５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－［４－［（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ］－３－メチル－１ Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０４４９】

【化１５６】



【０４５０】

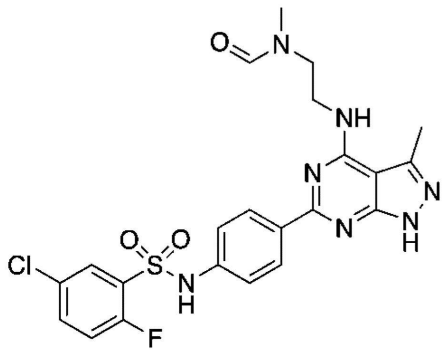
この化合物を実施例１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体（３５．０ｍｇ、５０％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．２１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ ２Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６－５．３８（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），０．９９－０．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ ６Ｈ）．

【０４５１】

化合物１８ Ｎ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルホルムアミド

【０４５２】

【化１５７】



【０４５３】

（ｉ）ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］エチル）－Ｎ－メチルカルバメート

４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチルカルバメート（９１．０ｍｇ、０．５２２ｍｍｏｌ、１．５０当量）のジクロロメタン（４ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリメチルアミン（７０．９ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ、２．００当量）をN_2雰囲気下室温で滴下した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた溶液を２０ｍＬのジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を２×１０ｍＬの水で洗浄した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより、１３０ｍｇ（８３％）のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］エチル）－Ｎ－メチルカルバメートを淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ２９　（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４５４】

（ｉｉ）ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート

５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１５１ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］エチル）－Ｎ－メチルカルバメート（１３０ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、炭酸セシウム（１９９ｍｇ、０．６１２ｍｍｏｌ、２．００当量）及び水（０．３０ｍＬ）を添加し、次いで、N_2雰囲気下、室温で［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（３８．５ｍｇ、０．０４７０ｍｍｏｌ、０．１８０当量）を添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却した。固体を濾別した。未精製の生成物を、以下の条件を用いてフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した：（ＩｎｔｅｌＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、ＡＣＮ／水＝５／９５から３０分以内にＡＣＮ／水＝５６／４４に増加；検出器、２２０ｎｍ。これにより、１４０ｍｇ（６４％）のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメートを淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５５】

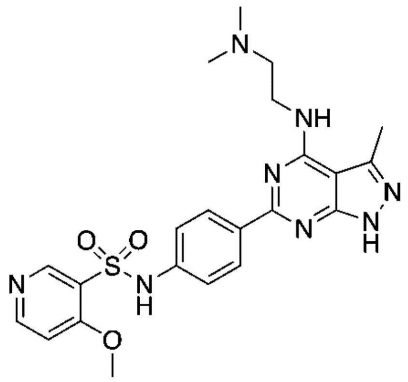
（ｉｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フ

ェニル）ベンゼンスルホンアミド
　ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルカルバメート（１４０ｍｇ）のジクロロメタン２ｍＬ）中の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）をN_2雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物を空気雰囲気下、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣である、７０．０ｍｇの５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドを直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５６】
　（ｉｖ）Ｎ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルホルムアミド
　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（３－メチル－４－［［２－（メチルアミノ）エチル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（７０．００ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１．００当量）のＮＭＰ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，１，３－トリオキソ－１ラムダ６，２－ベンゾチアゾール－２－カルバルデヒド（３４．５ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１．００当量）を空気雰囲気下、室温で添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件を用い、分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９＊１５０ｍｍ　５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ＭＭＯＬ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％$NH_3\cdot H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で１８Ｂから３８Ｂ；検出器：２２０ｎｍ。これにより、２３．２ｍｇ（２９％）のＮ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルホルムアミドを固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），１１．０２（ｓ，１Ｈ），１１．１３（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．０１－７．８４（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２０（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ）．

【０４５７】
　化合物１９Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）－３－メチル－１　Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド

【０４５８】
【化１５８】

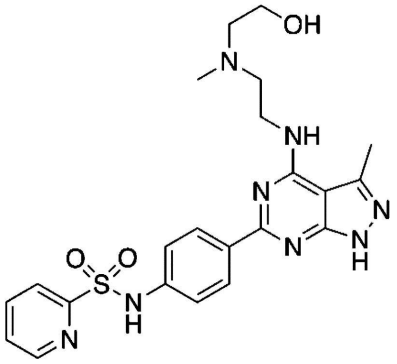


【０４５９】
（ｉ）４－クロロ－Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ピリジン－３－スルホンアミド
５０ｍＬの丸底フラスコに、４－クロロピリジン－３－スルホニルクロリド（９００．００ｍｇ、４．２４４ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（９２９．９２ｍｇ、４．２４４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（１５．００ｍＬ）、ピリジン（６７１．４８ｍｇ、８．４８８ｍｍｏｌ、２．００当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた溶液を５０ｍＬのＤＣＭで希釈した。得られた混合物を２×３０ｍＬの食塩水及び１×３０ｍＬの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（０：１００～２０：８０）を用いるシリカゲルカラム上にアプライした。回収した画分を合わせ、濃縮した。これにより、７００ｍｇ（３７．６１％）の４－クロロ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミドを灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０４６０】
（ｉｉ）４－（４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド）フェニルボロン酸
２５ｍＬの丸底フラスコに、４－クロロ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド（６５０．００ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＭｅＯＨ（３．００ｍＬ、０．０９４ｍｍｏｌ、０．０６当量）、ＣＨ３ＯＮａ（１．００ｍＬ）を装入した。得られた溶液を油浴中７０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を１０ｍＬのH_2Oで希釈した。得られた混合物を２×１０ｍＬのＤＣＭで洗浄した。溶液のｐＨ値をＨＣｌ（２ｍｏｌ／Ｌ）で２～３に調整した。得られた混合物を２×１０ｍＬのＥＡで洗浄した。水層を濃縮した。これにより、３５０ｍｇの４－（４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド）フェニルボロン酸（未精製）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３０９［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０４６１】
（ｉｉｉ）Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド
N_2の不活性雰囲気でパージして維持した５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、４－（４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド）フェニルボロン酸（ＮａＮｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ、２．７５当量、６０％）、６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（８０．００ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジオキサン（４．００ｍＬ）、Cs_2CO_3（２３０．７８ｍｇ、０．７０８ｍｍｏｌ、３．００当量）、水（１．００ｍＬ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（１７．２８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、０．１０当量）を装入した。得られた溶液を油浴中１００℃で４０時間撹拌した。反応混合物を水浴で冷却した。得られた溶液及びＥ０８７８６－００７を２０ｍＬの水で希釈した。得られた混合物を２×２０ｍＬのＤＣＭで洗浄した。得られた混合物を濃縮した。残渣をＨ２Ｏ（０．５％　ＮＨ４ＨＣＯ３）／ＡＣＮ（９０：１０～１０：９０）を用いてＣ１８ゲル上に４５分間かけてアプライした。回収した画分を合わせ、濃縮した。これにより、５０ｍｇ（３３．６３％）のＮ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－メトキシピリジン－３－スルホンアミドを淡黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４６２】
（ｉｖ）Ｎ－（４－（４－（２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－４－メトキシピリジン

－３－スルホンアミド
５０ｍＬの丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ、０．０７３ｍｍｏｌ、０．８３当量）中のＮ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－メトキシピリジン－３－スルホンアミド（５０．００ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＩＰＡ（５．００ｍＬ）、ＨＣｌ（気体）を装入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。未精製の生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（１０ＭＭＯＬ／Ｌ　NH_4HCO_3＋０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分で１３％Ｂ～から３８％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；室温Ｒｔ：５．１３分（ｌｃｍｓにより検出、回収）。合わせた画分を凍結乾燥させて、所望の生成物１４．１ｍｇを白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８１（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２４（ｍ，３Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．４０（ｓ，７Ｈ）．

【０４６３】
化合物２０　Ｎ－［４－［４－（［２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル］アミノ）－５－メチル－７－（オキサン－２－イル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

【０４６４】
【化１５９】

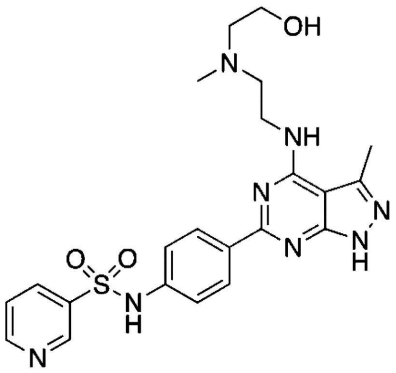


【０４６５】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体（１３．９ｍｇ）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤ３ＯＤ）δ８．６６－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．０１－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８１（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ　２Ｈ），３．６９－３．６５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ　２Ｈ），２．８３－２．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ　２Ｈ），２．６８－２．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ　２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ）．

【０４６６】
化合物２１　Ｎ－［４－［４－（［２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル］アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド

【０４６７】

【化１６０】



【０４６８】

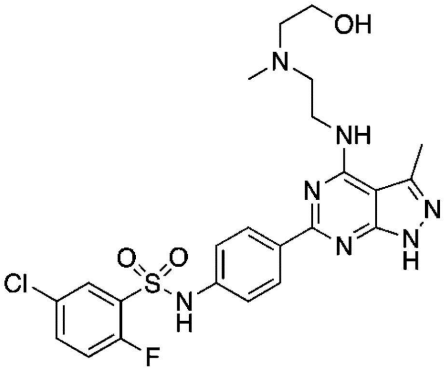
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（４１．２ｍｇ、収率６０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），１０．６４（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７７－８．７５（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．２３（ｍ，２Ｈ），８．１７－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０４６９】

化合物２２　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－［４－（［２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル］アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０４７０】

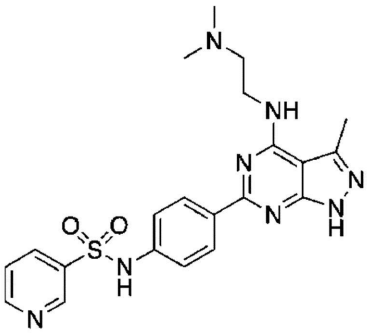
【化１６１】



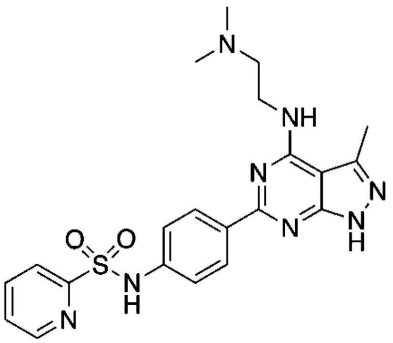
【０４７１】

この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体（２８．８ｍｇ，２９％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），１３．００（ｓ，１Ｈ），１０．８２（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０１－６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．７１（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５３－３．５０（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．７４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０４７２】
化合物２３Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－３－スルホンアミド
【０４７３】
【化１６２】

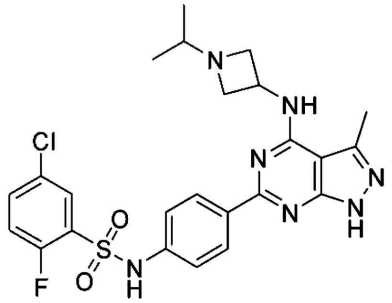


【０４７４】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（２６．９ｍｇ、収率３１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），１１．１５（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｓ，１Ｈ），８．７７－８．７５（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），８．１７－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）．
【０４７５】
化合物２４　Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド
【０４７６】
【化１６３】



【０４７７】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（１４．９ｍｇ、収率１７．６７％）。ＬＣＭＳ２９（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９３（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），８．７２－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．２２－８．０１（ｍ，２Ｈ），８．０７－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．６５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．２１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．００－６．９８（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７２－３．６７（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．５５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），２．５２（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ）．

【０４７８】
化合物２５　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド
【０４７９】
【化１６４】



【０４８０】
（ｉ）３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１，３ａ，７，７ａ－テトラヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オン
３－アミノ－５－メチル－２Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド（１ｇ、７．１４３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＡＣＮ（２０ｍＬ）中の撹拌混合物に、４－ニトロベンズアルデヒド（２．１５ｇ、１４．２９ｍｍｏｌ、２．０当量）及びI_2（３．６３ｇ、１４．２９０ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた混合物を９０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を室温で冷却し、濾過し、濾過ケーキをＡＣＮ（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＩＲランプ下で乾燥させて、３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（９００ｍｇ、未精製）を桃色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０４８１】
（ｉｉ）４－クロロ－３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－３ａ，４，７，７ａ－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン；
３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－オール（２ｇ、７．３５ｍｍｏｌ、１．０当量）の$SOCl_2$（１７．５０ｇ、１４７ｍｍｏｌ、２０．０当量）中の撹拌混合物に、ＤＭＦ（０．５３６ｇ、７．３５ｍｍｏｌ、１．０当量）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、室温で水（１００ｍＬ）でクエンチし、濾過し、濾過ケーキをEt_2O（２×１００ｍＬ）で洗浄し、ＩＲランプ下で乾燥させ、４－クロロ－３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１．６ｇ、純度８８％、収率７５．０５％）を黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０４８２】
（ｉｉｉ）Ｎ－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン
４－クロロ－３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３００ｍｇ、１．０３４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の撹拌混合物に、ＤＩＥＡ（６６８．５ｍｇ、５．１７２ｍｍｏｌ、５．０当量）及び１－イソプロピルアゼチジン－３－アミン（２３５ｍｇ、２．０６８ｍｍｏｌ、２．０当量）を室温で添加した。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、１６０ｍｇの化合物１－イソプロピル－Ｎ－［３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アゼチジン－３－アミン（純度９３％、白色固体）を収率４６％で得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，

ｍ／ｚ）：３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８３】

（ｉｖ）６－（４－アミノフェニル）－Ｎ－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

１－イソプロピル－Ｎ－［３－メチル－６－（４－ニトロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アゼチジン－３－アミン（１６０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２０％Ｐｄ／Ｃ（２３０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ、０．５当量）を、H_2（５バール）雰囲気下でＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で除去して、Ｎ－［６－（４－アミノフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－イソプロピルアゼチジン－３－アミンの白色固体未精製物（１３０ｍｇ、純度８６．４％、収率８８．４％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８４】

（ｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

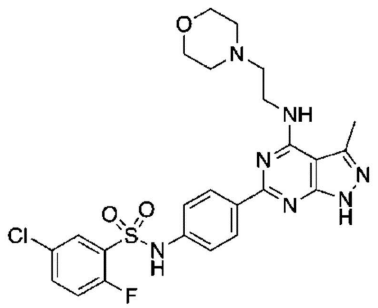
Ｎ－［６－（４－アミノフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］－１－イソプロピルアゼチジン－３－アミン（１３０ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びピリジン（３０．８ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液を、クロロ（５－クロロ－２－フルオロフェニル）メチリデン－ラムダ６－スルファン（８７．３ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１．０当量）と共に室温で２４時間撹拌した。有機層をＨＣｌ水溶液（５％、１０ｍＬ）及びＤＣＭ（１０ｍＬ）で後処理し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧化で蒸発させ、ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、１９＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ＭＭＯＬ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．１％NH_3．H_2O）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：１０分間で１８Ｂ～４８Ｂ、２２０ｎｍ；ＲＴ１：９．６０）により、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－［４－［（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル）ベンゼンスルホンアミド（１７．８ｍｇ、純度９５．７％、収率８．７３％、黄色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｔ，Ｊ＝８．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，６．９Ｈｚ，３Ｈ），４．７７（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４８５】

化合物２６ ５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－モルホリノエチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０４８６】

【化１６５】



【０４８７】

（ｉ）６－クロロ－３－メチル－Ｎ－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

５０ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１５０．００ｍｇ、０．７３９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（１５．００ｍＬ）、ＤＩＥＡ（２８６．４６ｍｇ、２．２１６ｍｍｏｌ、３当量）、Ｎ－アミノエチルモルホリン（１１５．４２ｍｇ、０．８８７ｍｍｏｌ、１．２０当量）を装入した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。得られた溶液を２×３０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。これにより、２００ｍｇ（８２．１０％）の６－クロロ－３－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンを黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：２９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４８８】

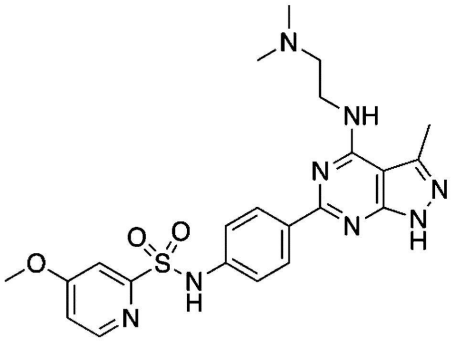
（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－モルホリノエチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

５０ｍＬの丸底フラスコに、６－クロロ－３－メチル－Ｎ－［２－（モルホリン－４－イル）エチル］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２００．００ｍｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジオキサン（１６．００ｍＬ）、H_2O（４．００ｍＬ）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（３０５．１９ｍｇ、０．７４１ｍｍｏｌ、１．１０当量）、Cs_2CO_3（６５８．７５ｍｇ、２．０２２ｍｍｏｌ、３当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４９．３１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、０．１当量）を装入した。得られた溶液を１００℃で３時間撹拌した。得られた溶液を３×５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、減圧下のオーブン中で乾燥させ、濃縮した。未精製の生成物を以下の条件を用いてフラッシュ－分取ＨＰＬＣによって精製した：カラム、シリカゲルＣ１８（２１０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：５０ｍＬ／分；勾配：５５Ｂ～６０Ｂ；２５４ｎｍ；溶液を濃縮した。固体をCH_3CN（３ｍＬ×２）で洗浄した。固体を濾過により回収した。これにより、６５．３ｍｇ（１７．０５％）の５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（３－メチル－４－［［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミドを淡褐色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．２９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．３２（ｍ，３Ｈ），３．８５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．７３（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｓ，７Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

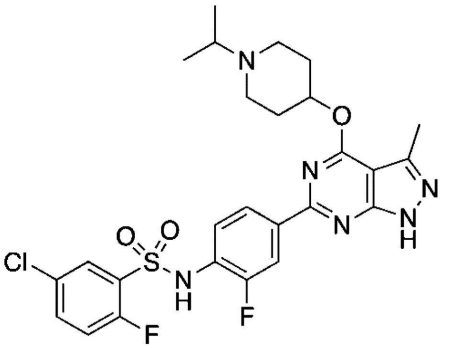
【０４８９】

化合物２７　Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－４－メトキシ

ピリジン－２－スルホンアミド
【０４９０】
【化１６６】

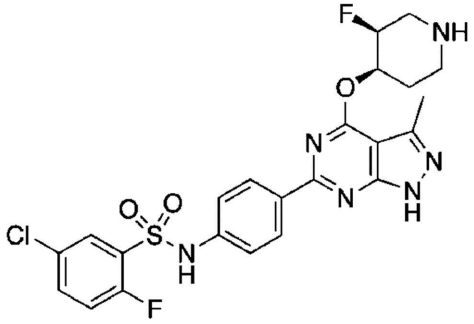


【０４９１】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（２１．９ｍｇ、収率１１．６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）．２．２９（ｓ，６Ｈ）．
【０４９２】
化合物２８　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド
【０４９３】
【化１６７】



【０４９４】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（３７．６ｍｇ、３２．１６％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１３．６（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．３４（ｍ，２Ｈ），５．７０（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｓ，１Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．９７－２．２７（ｍ，４Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０４９５】
化合物２９　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０４９６】
【化１６８】



【０４９７】
ｔｅｒｔ－ブチル－（３Ｓ，４Ｒ）－４－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
５０ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１００．００ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１１８．７９ｍｇ、０．５４２ｍｍｏｌ、１．１０当量）、ＴＨＦ（１０．００ｍＬ）を装入した。得られた溶液を室温で２０分間撹拌した。次いで、０℃でＮａＨ（５９．１０ｍｇ、２．４６３ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、水を添加することによって、反応をクエンチした。得られた溶液を２×５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで洗浄した。固体を濾過によって回収した。これにより、１１０ｍｇ（５２．１０％）のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートを淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９８】
（ｉｉ）ｔｅｒｔ－ブチル３Ｓ，４Ｒ）－４－（（６－（４－（（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホンアミド）フェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート
N_2の不活性雰囲気でパージして維持した４０ｍＬの密閉管に、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１００．００ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ジオキサン（８．００ｍＬ）、H_2O（２．００ｍＬ）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１０６．７０ｍｇ、０．２５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（１２６．６７ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７．９３ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、０．２当量）を装入した。得られた溶液を１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製した。これにより、１５０ｍｇ（７２．９０％）のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートを黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：６３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４９９】
（ｉｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フ

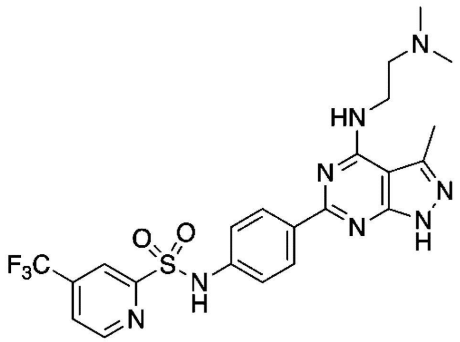
ルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド
５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１３０．００ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（５．００ｍＬ）、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（５．００ｍＬ、８７．５８７ｍｍｏｌ、４２７．８８当量）を装入した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。固体を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ Ｔｒｉａｒｔ Ｃ１８、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（１０ＭＭＯＬ／Ｌ NH_4HCO_3＋０．１％$NH_3.H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２５Ｂから４５Ｂ、２５４ｎｍ；ＲＴ１：６．７３；ＲＴ２：注入量：ｍＬ；ランの数：；）で精製した。これにより、２０．７ｍｇ（１８．１８％）の５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－［［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３２（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，２Ｈ），７．８６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．３０（ｍ，３Ｈ），５．６８－５．８９（ｍ，１Ｈ），５．０８（ｓ，１Ｈ），３．０６－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．７９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５００】

化合物３０　Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０５０１】

【化１６９】



【０５０２】

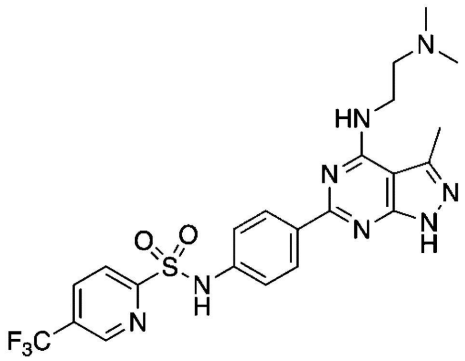
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（４１．６ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９１（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１５（ｍ，３Ｈ），８．１０－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５０３】

化合物３１　Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０５０４】

【化１７０】



【０５０５】

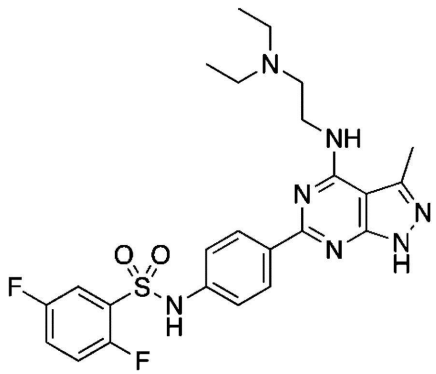
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（１７．８ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．１Ｈｚ，３Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０６】

化合物３２　Ｎ－（４－（４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０５０７】

【化１７１】



【０５０８】

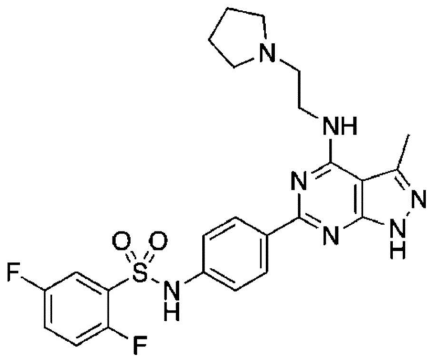
この化合物を実施例２８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（３９．１ｍｇ、１６．４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１２．９５（ｓ，１Ｈ），１０．６３（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８２－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０９】

化合物３３　２，５－ジフルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５１０】

【化１７２】



【０５１１】

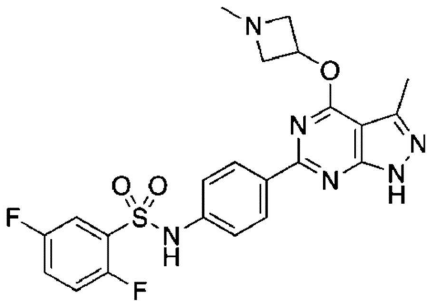
この化合物を実施例２８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（６０．０ｍｇ、純度９９．４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１４．４［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，５．４，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．００（ｍ，３Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，４Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，４Ｈ）．

【０５１２】

化合物３４　２，５－ジフルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５１３】

【化１７３】



【０５１４】

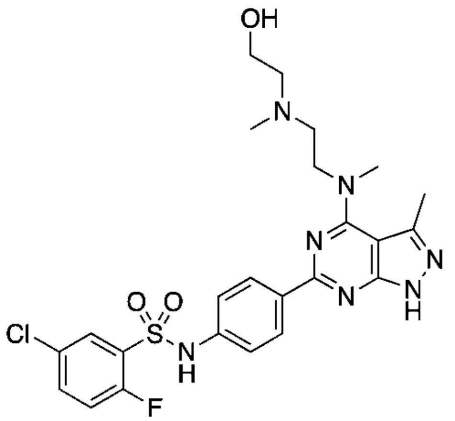
この化合物を実施例８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得て、所望の生成物をＴＦＡ塩として得た（９．１ｍｇ、純度９９．１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６２（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄｔｄ，Ｊ＝１８．３，９．０，８．６，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．７１（ｓ，１Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）。）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５１５】

化合物３５　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５１６】

【化１７４】



【０５１７】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバメート

２－（メチルアミノ）エタン－１－オール（１．１０ｇ、１４．６７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（メチルアミノ）エチル）カルバメート（２．５４ｇ、１４．６７ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６．２２ｇ、２９．３４ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（０．１ｍＬ）のＣＨＣｌ$_3$（４０ｍＬ）中の混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）、次いで食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾液を減圧濃縮した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバメート（７２０ｍｇ、Ｙ＝２３％）を明黄色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１８】

（ｉｉ）２－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）エタン－１－オール

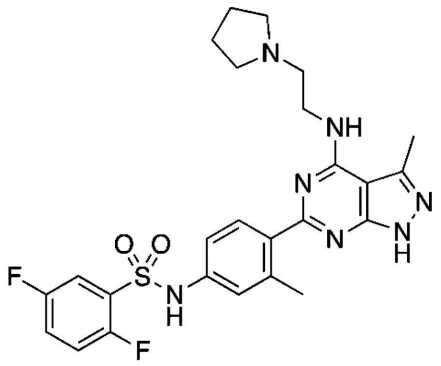
ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）カルバメート（７２０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。これにより、２－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）エタン－１－オール（５３０ｍｇの未精製物、ＴＦＡ塩形態）を淡褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程において直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５１９】

（ｉｉｉ）２－（（２－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン－１－オール

４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２００ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）、２－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）エタン－１－オール（５３０ｍｇの未精製物、ＴＦＡ塩形態）及びＤＩＰＥＡ（１．６７ｍＬ、９．９９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物を、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件を用いて逆相クロマトグラフィーによって精製した：（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、１２０ｇ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：２０分で０Ｂ～１００％Ｂ；２５４ｎｍ．これにより、２－（（２－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン－１－オール（２８０ｍｇ、Ｙ＝９５％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５２０】
（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオロアセテート
２－（（２－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタン－１－オール（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（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）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（２０４ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１９６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２２ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の溶液を脱気し、N_2で３回満たし、次いで、N_2下で１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣにより以下の条件で精製した：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ：５．１２．これにより、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオロアセテート（１１．９ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），９．３６（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３０（ｍ，４Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$－１１４．
【０５２１】
化合物３６　２，５－ジフルオロ－Ｎ－（３－メチル－４－（３－メチル－４－（（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド
【０５２２】
【化１７５】



【０５２３】
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（４０．６ｍｇ、純度９９．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．９６（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄｔｔ，Ｊ＝１８．３，９．１，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，２Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），

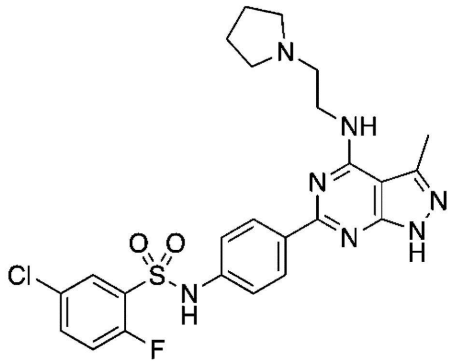
３．６１（ｓ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．６６（ｓ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２４】

化合物３７　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（３－メチル－４－（（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）アミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５２５】

【化１７６】



【０５２６】

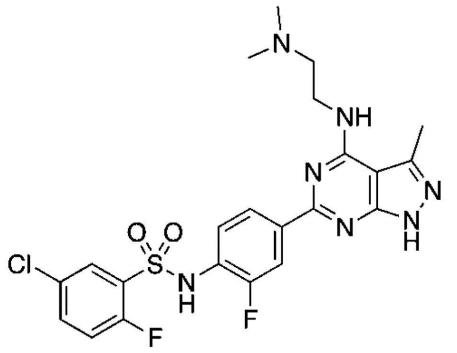
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩固体として得た（１４．３ｍｇ、純度９９．６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），９．５８（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．９０－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．１９（ｍ，３Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．９０－１．７３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５２７】

化合物３８　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０５２８】

【化１７７】



【０５２９】

この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩固体として得た（２８．６ｍｇ、１９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５２２［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．１９－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．０９－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．

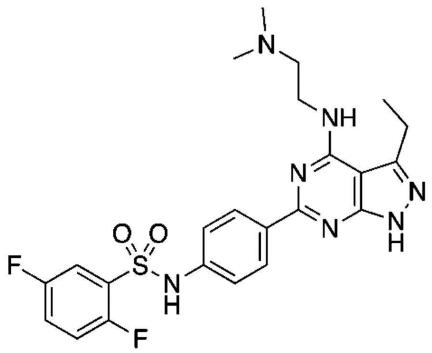
６８－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５３（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）．

【０５３０】

化合物３９Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－エチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０５３１】

【化１７８】



【０５３２】

（ｉ）６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

４，６－ジクロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２．０ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及び（２－アミノエチル）ジメチルアミン（２．７２ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の無水ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の溶液に、０℃のＤＩＥＡ（１．１２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、室温で４時間撹拌した。有機層をH_2O（２０ｍＬ）で後処理し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に溶媒留去して、所望の未精製の生成物を得た（１．３ｇ、純度９３％、淡黄色固体）。

【０５３３】

（ｉｉ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１．３ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７８８．６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、０．２当量）及びCs_2CO_3（２．６４ｍｇ、８．０９ｍｍｏｌ、１．５当量）の１．４－ジオキサン（２４ｍＬ）及びH_2O（６ｍＬ）中の溶液に、２，５－ジフルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（２．３４ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１．１当量）を窒素雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、窒素下、１００℃で１２時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、飽和１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ　７～８に中和し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製の生成物をＨＰＬＣクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（３５０．０ｍｇ、純度９０％、灰白色固体）を得た。

【０５３４】

（ｉｉｉ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－ヨード－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－１Ｈ－ピラゾロ［３

，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド（３００．０ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＨＯＡｃ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、ＮＩＳ（１４３ｍｇ、０．６３４ｍｏｌ、１．０当量）を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈した。残渣をＮａＯＨ水溶液（１Ｍ）でｐＨ＝７に酸性化した。混合物をＤＣＭで抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物（ピークＡ：９０ｍｇ、純度７０％、灰白色固体；ピークＢ：１２０ｍｇ、純度５５％、灰白色固体）を得た。

【０５３５】

（ｉｖ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－エテニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－ヨード－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド（１２０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４３．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．３当量）、及びK_2CO_3（５５．２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下、室温で２－エテニル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（９３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、窒素下、１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、飽和１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ　７～８に中和し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製物を逆相クロマトグラフィー（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3／ＡＣＮ）によって精製して、所望の生成物（７５ｍｇ、純度５０％、灰白色固体）を得た。

【０５３６】

（ｖ）Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－エチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

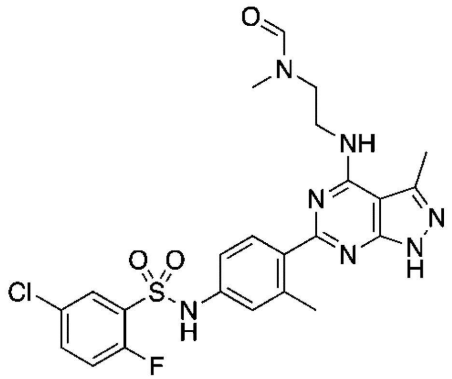
Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－５－エテニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド（７５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．０当量）のCH_3OH（５ｍＬ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、H_2雰囲気下、室温で、Ｐｄ／Ｃ（３２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、２５℃で２０時間撹拌した。合わせた有機相を濾過し、減圧濃縮して未精製の生成物を得た。次いで、未精製の生成物を逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で９％Ｂから３９％Ｂ、３９％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．５８；実行回数：０回）により精製し、所望の生成物をＴＦＡ塩として得た（２４ｍｇ、純度９６．５％、白色固体）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５０２［Ｍ－２ＴＦＡ＋Ｈ］$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１０（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２４（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．４９（ｍ，３Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，３Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，６Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３７】

化合物４０　Ｎ－（２－（（６－（４－（（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホンアミド）－２－メチルフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）－Ｎ－メチルホルムアミド

【０５３８】

【化１７９】



【０５３９】

（ｉ）ｔｅｒｔ－ブチル（２－（Ｎ－メチルホルムアミド）エチル）カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバメート（２．００ｇ、１１．４７８ｍｍｏｌ）のギ酸エチル（６ｍＬ、７２．８７ｍｍｏｌ）中の懸濁液を、６０℃で３時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、減圧濃縮した。残渣を、ＤＣＭ中０～３％ＭｅＯＨを用いるシリカゲルカラム上にアプライした。これにより、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（Ｎ－メチルホルムアミド）エチル］カルバメート（２．１２ｇ、Ｙ＝８２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４０】

（ｉｉ）Ｎ－２－アミノエチル）－Ｎ－メチルホルムアミド

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（Ｎ－メチルホルムアミド）エチル）カルバメート（２．１２ｇ、１０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。これにより、Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチルホルムアミド（２．００ｇの未精製の生成物、ＴＦＡ塩形態）を淡褐色の油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：１０３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５４１】

（ｉｉｉ）Ｎ－（２－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）－Ｎ－メチルホルムアミド

４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１．９７．ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）、Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ－メチルホルムアミド（２．００ｍｇの未精製物、ＴＦＡ塩形態）及びＤＩＰＥＡ（１５．７ｍＬ、９５．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を以下の条件：（カラム：Ａｇｅｌａ　Ｃ１８カラム、３３０ｇ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　NH_4HCO_3）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：４０ｍＬ／分；勾配：２０分間で０％Ｂ～１００％Ｂ；２５４ｎｍ．これにより、Ｎ－（２－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）－Ｎ－メチルホルムアミド（２．０５ｇ、Ｙ＝７３％）を淡黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：２６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５４２】

（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（３－メチル－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）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（９７ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）、ピリジン（１０１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及び３－メチル－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）アニリン（１００ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／３）を用いるシリカ

ゲルカラム上にアプライした。これにより、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（３－メチル－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）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（１４８ｍｇ、Ｙ＝８１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４２４［Ｍ－１］－．

【０５４３】

（ｖ）Ｎ－（２－（（６－（４－（（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホンアミド）－２－メチルフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）エチル）－Ｎ－メチルホルムアミド

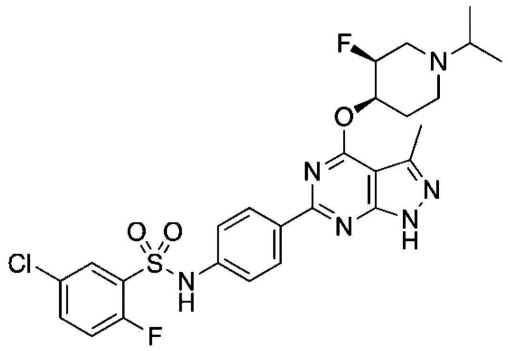
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（８０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、Ｎ－［２－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルホルムアミド（５０ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１５．８３ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（１２６．６３ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の混合物を、窒素下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。残渣を以下の条件：カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１３分間で５％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ：７．５５を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、Ｎ－［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）－２－メチルフェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］－Ｎ－メチルホルムアミドをＴＦＡ塩として白色固体として得た（１４．９ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ１１．０４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９２－７．８０（ｍ，３Ｈ），７．７５－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４２（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$－１１４．

【０５４４】

化合物４１　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５４５】

【化１８０】



【０５４６】

（ｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－［［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン－４－イル］オキシ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン（５０ｍｇ

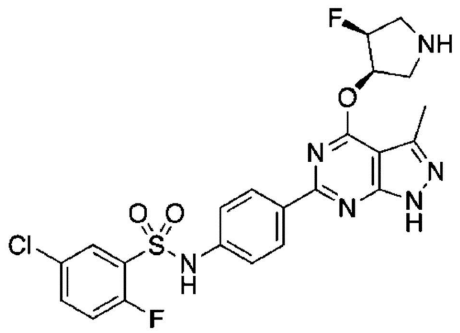
、０．１５３ｍｍｏｌ、実施例２９の手順に従って調製）及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン（５０ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）及びH_2O（１．０ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１３ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１００ｍｇ、０．３０６ｍｍｏｌ）を添加した。フラスコを排気し、窒素で３回フラッシュした。得られた混合物を窒素下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣにより以下の条件で精製した：カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０ｍｍ×１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４ｎｍ；ＲＴ：５．１２．これにより、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－［［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－イソプロピルピペリジン－４－イル］オキシ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸（１１．３ｍｇ、Ｙ＝１１％、２つのエナンチオマーの混合物）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．５７（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），９．５０－９．３０（ｍ，１Ｈ），８．４０－８．３５（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，２Ｈ），５．８５－５．４５（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．４７（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ，ｍ／ｚ）：５７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$－１１４．

【０５４７】

化合物４２　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５４８】

【化１８１】



【０５４９】

この化合物を実施例２９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩（４０．２ｍｇ、純度９９．５％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５２１［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］$^+$．^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．６３（ｓ，１Ｈ），１１．２１（ｓ，１Ｈ），９．５７（ｄ，Ｊ＝１１２．０Ｈｚ，２Ｈ），８．４１－８．３２（ｍ，２Ｈ），７．９２－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．９７（ｄｔｄ，Ｊ＝２０．４，７．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８２－５．５６（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｓ，１Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ）．

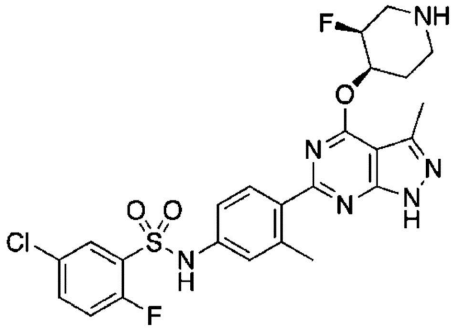
【０５５０】

化合物４３　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピ

リミジン－６－イル）－３－メチルフェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５５１】

【化１８２】



【０５５２】

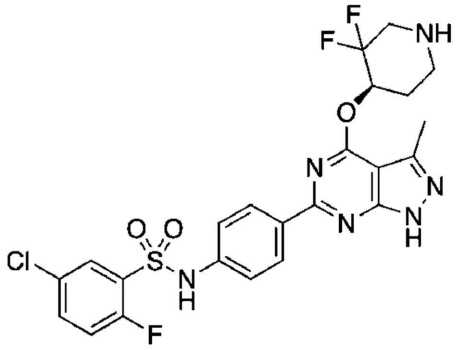
この化合物を実施例２９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（３０．８ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：７．８７－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．８４－５．７１（ｍ，１Ｈ），５．４３－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．３９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５３】

化合物４４（Ｒ）－５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０５５４】

【化１８３】



【０５５５】

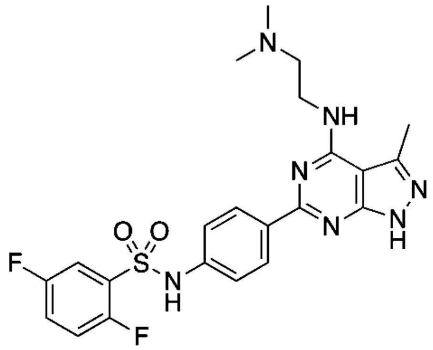
この化合物を実施例２９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩（４．８ｍｇ、５％）として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ３ＯＤ，４００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，３Ｈ），５．９９－５．９６（ｍ，１Ｈ），３．２８－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．０１（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５６】

化合物４５　Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０５５７】

【化１８４】



【０５５８】

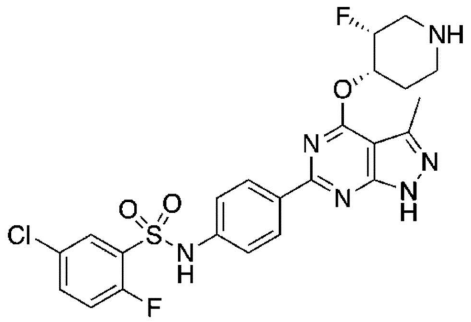
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（２１．５ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．１５（ｓ，１Ｈ），１１．１（ｓ，１Ｈ），９．４１－９．２５（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｓ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：４８８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５５９】

化合物４６　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５６０】

【化１８５】



【０５６１】

４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２００ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２１８ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（６０ｍｇ、１．４７６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で２時間撹拌した。有機層を$H_{2}O$（１０ｍＬ）で後処理し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で抽出し、無水$Na_{2}SO_{4}$で脱水し、減圧下に溶媒留去して、未精製のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、純度８５％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３８６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５６２】

（ｉ）ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（６－（４－（（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホンアミド）フェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６３．４ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ，０．２当量）、及びCs_2CO_3（２１２ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ，１．５当量）の１．４－ジオキサン（１２ｍＬ）及びH_2O（３ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（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）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（１９６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．１当量）を窒素雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、窒素下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、１ＮＨＣｌ水溶液でｐＨ　７～８に中和し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製物を逆相クロマトグラフィー（Ｃ１８カラム；移動相、水中ＭｅＣＮ、１８分間で１０％～３６％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）により精製して、所望の生成物（１３０ｍｇ、純度４８％、淡褐色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６３５［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５６３】

（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸

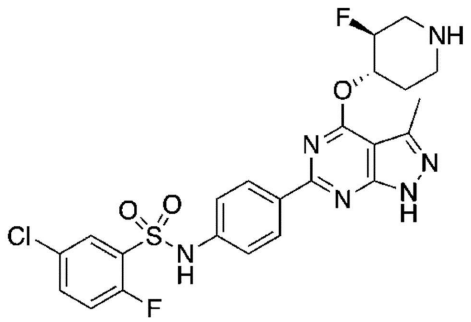
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（６－（４－（（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルホンアミド）フェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１３０ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２ｍＬ）中溶液に、CF_3COOH（２ｍＬ）を２５℃で添加し、室温で１０時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製物を逆相クロマトグラフィー（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＳｈｉｅｌｄＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．３８）；実行回数：０回）を用いて、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸（５５．８ｍｇ、純度９９．５％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．５６（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．０７－５．７１（ｍ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝４８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｔｄ，Ｊ＝１５．９，１５．０，４．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５６４】

化合物４７　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５６５】

【化１８６】



【０５６６】

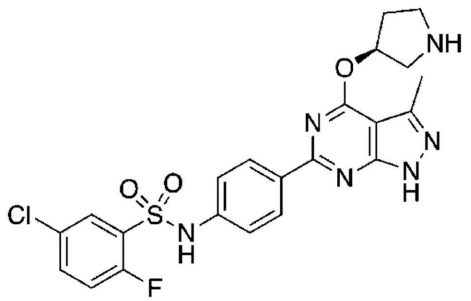
この化合物を実施例４６に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を薄い桃色のＴＦＡ塩として得た（６６．５ｍｇ、純度９５．８％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５６（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．９５－５．８２（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，４Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，１Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，１Ｈ）．

【０５６７】

化合物４８　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－｛３－メチル－４－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イルオキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０５６８】

【化１８７】



【０５６９】

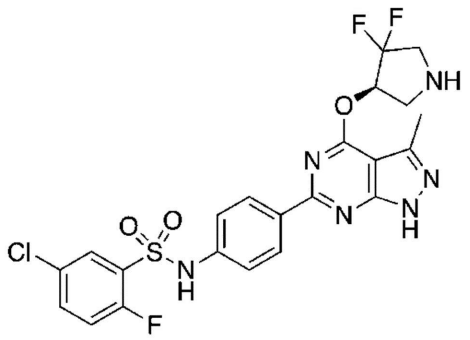
この化合物を実施例４７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（１９．５ｍｇ、Ｙ＝２１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５０３［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５９－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．４９（ｍ，５Ｈ）．

【０５７０】

化合物４９　５－クロロ－Ｎ－（４－｛４－［（４，４－ジフルオロピロリジン－３－イル）オキシ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０５７１】

【化１８８】



【０５７２】

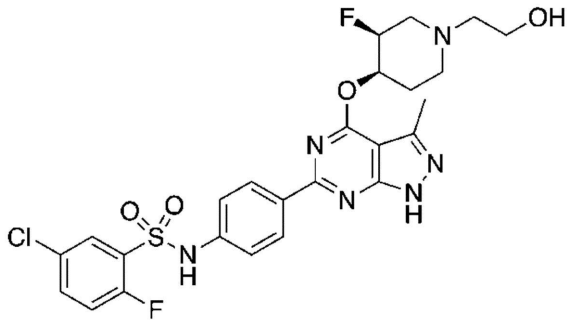
この化合物を実施例４７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色のＴＦＡ塩として得た（１２．２ｍｇ、純度９８．４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３９［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．６７（ｓ，１Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．４７－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．９８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，３．０Ｈｚ，２Ｈ），６．３４－６．０７（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．８７（ｍ，３Ｈ），３．７８（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）．

【０５７３】

化合物５０　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１　Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０５７４】

【化１８９】



【０５７５】

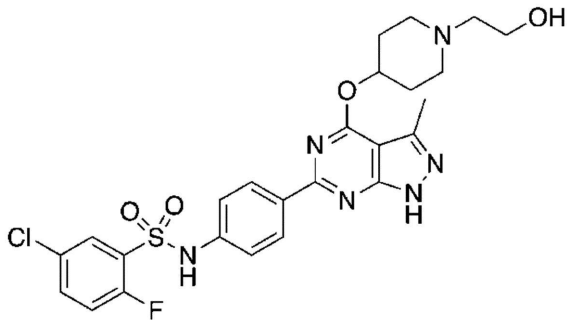
（ｉ）２－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－イル］エタノール

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン（１５０ｍｇ、０．４９９ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－ブロモエタノール（３１１ｍｇ、２．４９５ｍｍｏｌ、５．０当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２５７ｍｇ、１．９９６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、室温で２時間撹拌した。有機層をH_2O（２０ｍＬ）で後処理し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、未精製物を得た。残渣を、以下の条件：カラム、シリカゲル：移動相、水中ＭｅＣＮ、１８分間で１０％～３５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、精製された生成物（１２０ｍｇ、純度９３％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３３０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５７６】
（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド
２－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－イル］エタノール（１２０ｍｇ，０．３３８ｍｍｏｌ，１．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（４９．５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、０．２当量）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１６５ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ，１．５当量）の１．４－ジオキサン（８ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中溶液に、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（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）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（１７０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．１当量）を窒素雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、窒素下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、飽和１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ　７～８に中和し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製物を逆相クロマトグラフィー（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ　５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１３分間で１８％Ｂ～２８％Ｂ、２８％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１１．５２；実行回数：０回）により精製し、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド；トリフルオロ酢酸を得た（３４．６ｍｇ、純度９９．５％、黄色固体）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７９［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４６－８．３４（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，４．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２６（ｍ，３Ｈ），５．９７（ｄｔ，Ｊ＝２７．９，７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝４８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－３．４０（ｍ，８Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５７７】
化合物５１　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０５７８】
【化１９０】



【０５７９】
（ｉ）ｔｅｒｔ－ブトキシ［４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］メタノール
４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３００ｍｇ、１．４０４ｍｍｏｌ、１．０当量）及びｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３３９ｍｇ、１．６８５ｍｍｏｌ、１．２当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（８４．２２ｍｇ、２．１０６ｍｍｏｌ、３．０当量）を０

℃で添加し、室温で２時間撹拌した。有機層をH_2O（１０ｍＬ）で後処理し、ＤＣＭ（１５ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に溶媒留去して、ｔｅｒｔ－ブトキシ［４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］メタノールの未精製物を得た（２３０ｍｇ、純度７５％、橙色の油状物）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３６８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８０】

（ｉｉ）４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン

ｔｅｒｔ－ブチル４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＡＣＮ（３ｍＬ）中溶液に、CF_3COOH（３ｍＬ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製の生成物を以下の条件：Ｃ１８カラム；移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分間で１０％～３５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いて逆相クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（１５０ｍｇ、純度９０％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８１】

（ｉｉｉ）２－［４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］エタノール

４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン（１５０ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ、１．０当量）及び２－ブロモエタノール（３１５ｍｇ、２．５２０ｍｍｏｌ、５．０当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（２６０ｍｇ、２．０１６ｍｍｏｌ、４．０当量）を添加し、室温で１６時間撹拌した。有機層をH_2O（２０ｍＬ）で後処理し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、未精製物を得た。残渣を、以下の条件：カラム、シリカゲル：移動相、水中ＭｅＣＮ、１５分間で１０％～３７％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、生成物（１３０ｍｇ、純度９４％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３１２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５８２】

（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

２－［４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）ピペリジン－１－イル］エタノール（１３０ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（５７．３ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）及びCs_2CO_3（１２７．７ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）の１．４－ジオキサン（８ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）中の溶液に、ボロン酸（２３３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、１．３当量）を窒素雰囲気下、室温で添加した。反応混合物を窒素で３回パージし、窒素下、１００℃で１６時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ　７～８に中和し、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製物を得た。次いで、未精製物を逆相クロマトグラフィー（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　ＥｘＲＳ、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：１６分で２０％Ｂ～２５％Ｂ、２５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：１２．５５；）で精製して、所望の生成物（３９．９ｍｇ、純度９９．９％、白色固体）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６１［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．４３－８．３２（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，８．８Ｈｚ，３Ｈ），５．９８－５．５７（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝６．３，４．０Ｈｚ，２Ｈ）

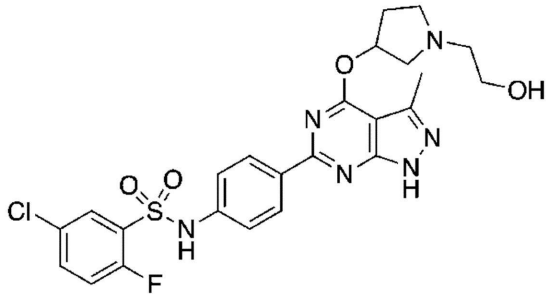
，３．７４（ｄｄ，Ｊ＝４３．１，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．７０－２．１２（ｍ，７Ｈ）．

【０５８３】

化合物５２　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０５８４】

【化１９１】



【０５８５】

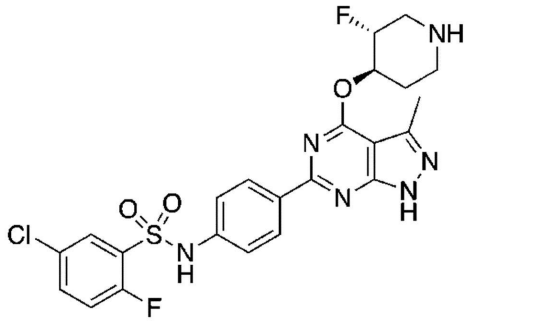
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色の遊離塩基として得た（９．１ｍｇ、純度９９．３％、白色固体）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５４７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４２（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．７３（ｔｄ，Ｊ＝６．８，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，１Ｈ）．

【０５８６】

化合物５３　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０５８７】

【化１９２】



【０５８８】

この化合物を実施例４７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（１６．８ｍｇ、５４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１３．５５（ｓ，１Ｈ），９．２８（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．２７

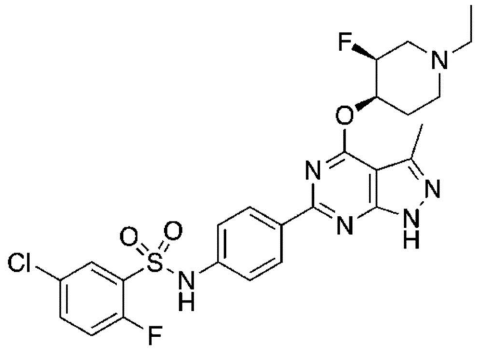
（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｓ，２Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，１Ｈ）．

【０５８９】

化合物５４　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０５９０】

【化１９３】



【０５９１】

（ｉ）ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート

５０ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３００．００ｍｇ、１．４７８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＴＨＦ（１５．００ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３２３．９８ｍｇ、１．４７８ｍｍｏｌ、１．００当量）を装入した。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。次いで、ＮａＨ（１７７．３０ｍｇ、４．４３３ｍｍｏｌ、３当量、６０％）を０℃で添加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。固体を酢酸エチルで洗浄した。固体を濾過により回収した。これにより、２８０ｍｇ（４４．２０％）のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートを黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３８６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９２】

（ｉｉ）（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン塩酸塩

５０ｍＬの丸底フラスコに、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－４－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２８０．００ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（６．００ｍＬ）、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（６．００ｍＬ、１０５．１０５ｍｍｏｌ、１１５．８６当量）を装入した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。これにより、２００ｍｇ（７６．９９％）の所望の化合物を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：２８６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９３】

（ｉｉｉ）（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－エチル－３－フルオロピペリジン

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン塩酸塩（１８０ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＭｅＯＨ（６ｍＬ、１４８．１９３ｍｍｏｌ、２６５．２

４当量）、アセトアルデヒド（４９．２３ｍｇ、１．１１８ｍｍｏｌ、２当量）、ＡｃＯＨ（３３．５５ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ、１．００当量）、H_2O（０．５ｍＬ、２７．７５４ｍｍｏｌ、４９．６８当量）の溶液を室温で３０分間撹拌した。$NaBH_3CN$（７０．２２ｍｇ、１．１１８ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、混合物を６０℃で３時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ３ＣＮ（７０．２２ｍｇ、１．１１８ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。反応物を水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ　１５：１）によって精製して、所望の生成物（１００ｍｇ、５１．３４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３１４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０５９４】

（ｉｖ）５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

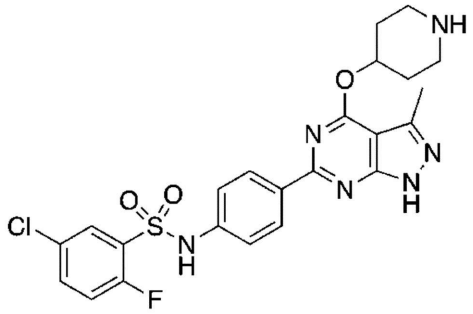
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－エチル－３－フルオロピペリジン（１００ｍｇ，０．３１９ｍｍｏｌ，１．００当量）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１４４．３３ｍｇ，０．３５１ｍｍｏｌ，１．１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（４６．６４ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ，０．２当量）、Cs_2CO_3（１５５．７７ｍｇ，０．４７９ｍｍｏｌ，１．５当量）及びCs_2CO_3（１５５．７７ｍｇ，０．４７９ｍｍｏｌ，１．５当量）のジオキサン（４ｍＬ，４７．２１６ｍｍｏｌ，１４８．１５当量）、H_2O（１ｍＬ，５５．５０８ｍｍｏｌ，１７４．１６当量）中の溶液を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を減圧濃縮した。固体を以下の条件でフラッシュにより精製した（カラム、Ｃ１８（４０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配６０Ｂ～６５Ｂ；２５４ｎｍ）。次いで、未精製の生成物を以下の条件（カラム：Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　ＯＢＤカラム３０×１５０ｍｍ　５ｕｍ、ｎ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～３５％Ｂ、３５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：７．４８；）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物（１９．３ｍｇ、８．９１％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：７．５８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．２３－６．４６（ｍ，３Ｈ），４．９２－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－３．０２（ｍ，５Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，５Ｈ），０．６６－０．６１（ｍ，３Ｈ）．

【０５９５】

化合物５５　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［３－メチル－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

【０５９６】

【化１９４】



【０５９７】

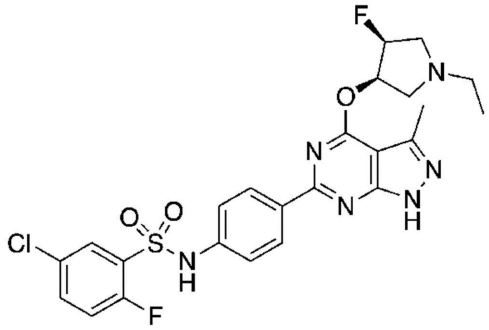
この化合物を実施例４７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（３．４ｍｇ、８．２９％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５１７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（ｐｐｍ）：１３．４９（ｓ，１Ｈ），１１．１６（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．９６－２．０５（ｍ，２Ｈ）．

【０５９８】

化合物５６　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－フルオロピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０５９９】

【化１９５】



【０６００】

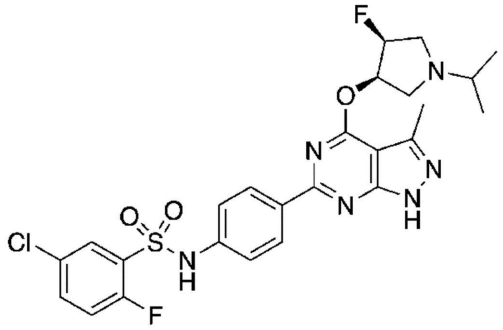
この化合物を実施例４７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色のＴＦＡ塩として得た（２０．９ｍｇ、９．４１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．４０－８．３７（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．１６－６．１０（ｍ，１Ｈ），５．８５－５．６８（ｍ，１Ｈ），３．６５－４．２３（ｍ，４Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３９（ｍ，３Ｈ）．

【０６０１】

化合物５７　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－イソプロピルピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０６０２】

【化１９６】



【０６０３】

（ｉ）（３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－４－フルオロ－１－イソプロピルピロリジン

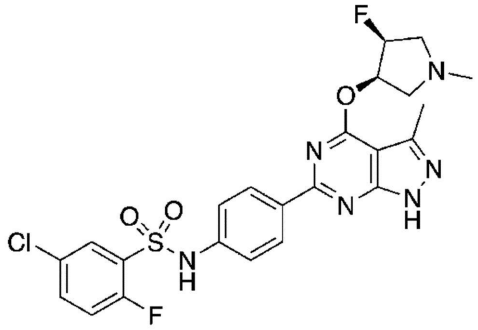
（３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－４－フルオロピロリジン塩酸塩（２００ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ、２４６．９７ｍｍｏｌ、３８０．５４当量）中の溶液に、アセトン（３７６．９７ｍｇ、６．４９０ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を３０分間撹拌した。ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（８１．５８ｍｇ、１．２９８ｍｍｏｌ、２当量）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物を以下の条件（カラム、Ｃ１８（８０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：５０ｍＬ／分；勾配４８Ｂから６０Ｂ；２５４ｎｍ）を用いたフラッシュにより精製して、所望の生成物（１２０ｍｇ、５３．０３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３１４［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６０４】

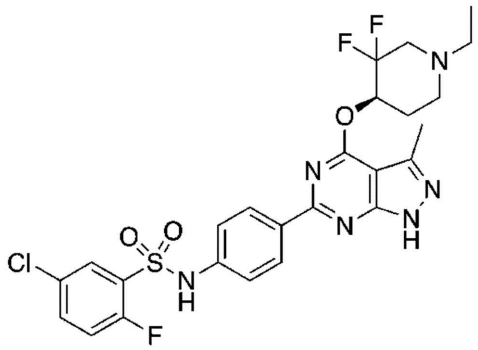
（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－イソプロピルピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

（３Ｒ，４Ｓ）－３－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－４－フルオロ－１－イソプロピルピロリジン（１２０ｍｇ，０．３８２ｍｍｏｌ，１．００当量）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１７３．２０ｍｇ，０．４２０ｍｍｏｌ，１．１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（５５．９７ｍｇ，０．０７６ｍｍｏｌ，０．２当量）及びＣｓ２ＣＯ３（１８６．９２ｍｇ，０．５７３ｍｍｏｌ，１．５当量）のジオキサン（２．４０ｍＬ，２８．２９５ｍｍｏｌ，７４．０７当量）、Ｈ２Ｏ（０．６０ｍＬ，３３．２６５ｍｍｏｌ，８７．０８当量）中溶液を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。固体を以下の条件でフラッシュにより精製した（カラム、Ｃ１８（８０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：５０ｍＬ／分；勾配６５Ｂ～７２Ｂ；２５４ｎｍ）。未精製の生成物を以下の条件（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　ＥＶＯ　Ｃ１８カラム、３０×１５０、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で２０％Ｂ～４０％Ｂ、４０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．７８；実行数：０）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製し、（２６．１ｍｇ、１０．００％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤ$_3$ＯＤ，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．１３－６．０８（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．５９（ｍ，５Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），１．４７－１．４４（ｍ，６Ｈ）．

【０６０５】
化合物５８　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド
【０６０６】
【化１９７】



【０６０７】
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色のＴＦＡ塩として得た（１４．３ｍｇ、Ｙ＝６．９５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．１８－６．０８（ｍ，１Ｈ），５．８６－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．
【０６０８】
化合物５９　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（４Ｒ）－１－エチル－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド
【０６０９】
【化１９８】

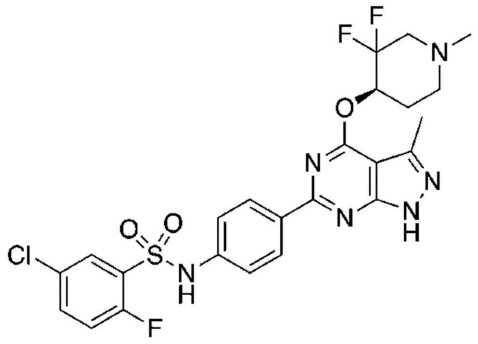


【０６１０】
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（２９．９ｍｇ、Ｙ＝１０．９２％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５８１［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．２２－６．１５（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．５４－３．３６（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，５Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，３Ｈ）．
【０６１１】
化合物６０　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－

メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０６１２】

【化１９９】



【０６１３】

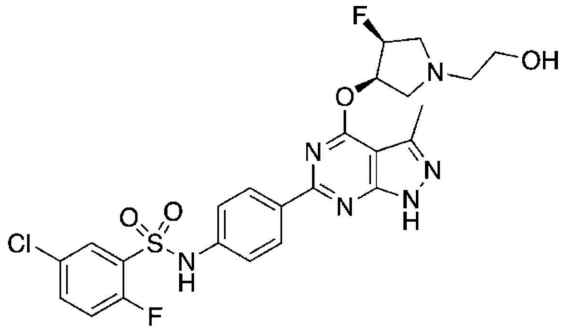
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色のＴＦＡ塩として得た（１６．３ｍｇ，１２．５５％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３９－８．３６（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．１９－６．１２（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８９　（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５２（ｍ，５Ｈ）．

【０６１４】

化合物６１　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０６１５】

【化２００】



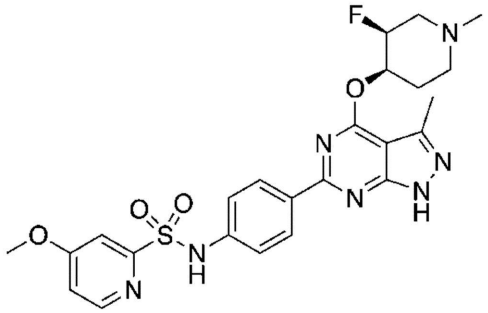
【０６１６】

この化合物を実施例５０に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色ＴＦＡ塩（１２．７ｍｇ、７．２２％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６５［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，３Ｈ），６．１３－６．０８（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．

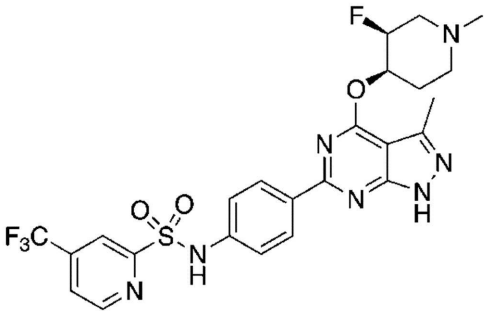
【０６１７】

化合物６２　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６

－イル）フェニル］－４－メトキシピリジン－２－スルホンアミド
【０６１８】
【化２０１】

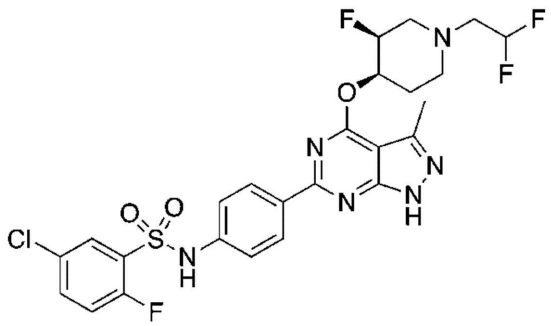


【０６１９】
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（５２．２ｍｇ、２６．５８％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１０．９２（ｓ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２１（ｍ，３Ｈ），５．６７－５．９４（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．３７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．７６－３．４２（ｍ，４Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５２８［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０６２０】
化合物６３　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド
【０６２１】
【化２０２】



【０６２２】
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（３４．１ｍｇ、１６．５％）。１Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１３．５６（ｓ，１Ｈ），１１．１５（ｓ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．３４－８．１２（ｍ，４Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．９７（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．２９（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．２３（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６６［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０６２３】
化合物６４　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド。

【０６２４】
【化２０３】



【０６２５】
（ｉ）（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－オール塩酸塩
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、４．５６１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１５ｍＬ、２３５．９５１ｍｍｏｌ、５１．７３当量）中の溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（１５ｍＬ、４１６．６６７ｍｍｏｌ、９１．３６当量）を添加し、室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより、（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－オール塩酸塩（７００ｍｇ、８８．７７％）を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：１２０［Ｍ＋Ｈ－ＨＣｌ］＋．
【０６２６】
（ｉｉ）（３Ｓ，４Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－オール
（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－オール塩酸塩（６８０．９４ｍｇ、４．３７６ｍｍｏｌ、１．４当量）、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（６００ｍｇ、３．１２６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮａＨＣＯ３（７８７．８ｍｇ、９．３７８ｍｍｏｌ、３．００当量）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ、３４４．２７１ｍｍｏｌ、１１０．１当量）中の溶液を、８０℃で３６時間撹拌した。溶液を濾過により回収した。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９８％／２％）から再結晶化して、（３Ｓ，４Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－オール（３０ｍｇ、４．７２％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：１８４［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０６２７】
（ｉｉｉ）（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン
（３Ｓ，４Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－オール（３０．０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（４．００ｍＬ、５１．７ｍｍｏｌ、３１５．６当量）中の溶液に、ＮａＨ（２６．２０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、４．００当量）を０℃で添加した。混合物を３０分間撹拌した。４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（３６．５８ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、１．１０当量）を添加し、混合物を室温に加温し、室温で１６時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。固体を以下の条件（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（４０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：３５ｍＬ／分；勾配：５６Ｂ～６７Ｂ；２５４ｎｍ）を用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣにより精製して、（３Ｓ，４Ｒ－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン（２０ｍｇ、３１．４２

％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３５０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２８】

（ｉｖ）５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

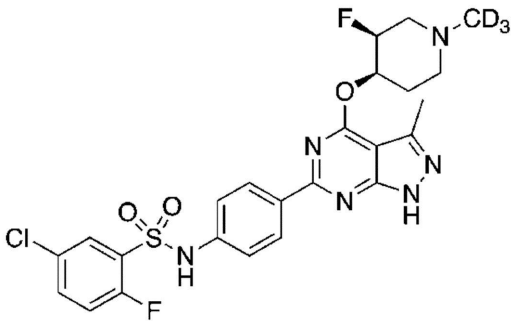
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン（３０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、１．００当量）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（３８．８４ｍｇ，０．０９５ｍｍｏｌ，１．１０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１２．５５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、０．２当量）及びCs_2CO_3（４１．９２ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、１．５当量）の１，４－ジオキサン｛３．００ｍＬ、３４．０５ｍｍｏｌ、３９７．０当量）、H_2O（０．７５ｍＬ、４１．６３ｍｍｏｌ、４８５．３４当量）中の混合物を、窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。固体を以下の条件（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（４０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：３５ｍＬ／分；勾配：６０Ｂ～６８Ｂ；２５４ｎｍ）を用いてフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で３４％Ｂ～５５％Ｂ、５５％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．５８；）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ－１－（２，２－ジフルオロエチル）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド；トリフルオロ酢酸（８．６ｍｇ、１３．７１％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１１．１４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．０３－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．８３－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．１４－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．２５－２．７３（ｍ，６Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５９９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６２９】

化合物６５　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチル－ｄ３）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０６３０】

【化２０４】



【０６３１】

（ｉ）６－クロロ－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチル－d_3）ピ

ペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン。

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン塩酸塩（３００ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ、１．００当量）、CD_3I（１３４．９８ｍｇ、０．９３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（３６１ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、３．００当量）のＤＭＦ（８．００ｍＬ、１０３．４ｍｍｏｌ、１１１．０当量）中溶液を、室温で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。固体を以下の条件（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（１２０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：５０ｍＬ／分；勾配：４９Ｂ～６８Ｂ；２５４ｎｍ）を用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣにより精製して、６－クロロ－４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチル－ｄ３）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１２０ｍｇ、３８．３１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３０３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３２】

（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（４－（４－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチル－ｄ３）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド

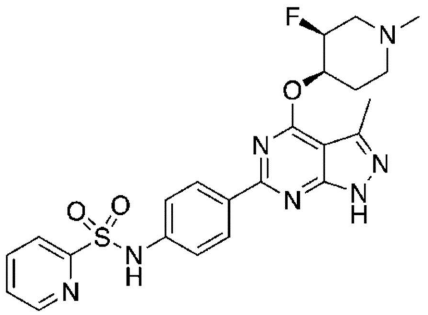
（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロ－１－（２Ｈ３）メチルピペリジン（１２０ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ、１．００当量）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（１７９．５ｍｇ，０．４３６ｍｍｏｌ，１．１０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５８．００ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ、０．２当量）及びCs_2CO_3（１９３．７ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．５０当量）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の混合物を、窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。固体をフラッシュ分取ＨＰＬＣにより以下の条件で精製した（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（８０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　NH_4HCO_3、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配：４０Ｂ～５１Ｂ；２５４ｎｍ）。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物を以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２３％Ｂ～４３％Ｂ、４３％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．９３）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２Ｈ３）メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド；トリフルオロ酢酸（２１．４ｍｇ、７．７９％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１１．１８（ｓ，１Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．９５－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．８２－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．２８（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．１９（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５５２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３３】

化合物６６　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

【０６３４】

【化２０５】



【０６３５】

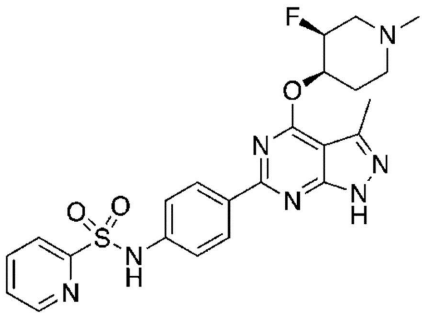
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及び遊離塩基として得た（４．６ｍｇ、９．１０％）。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５４（ｓ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄｔ，Ｊ＝４．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．２０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２，４．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝５１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝４８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９８［Ｍ＋Ｈ］＋，

【０６３６】

化合物６７　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

【０６３７】

【化２０６】



【０６３８】

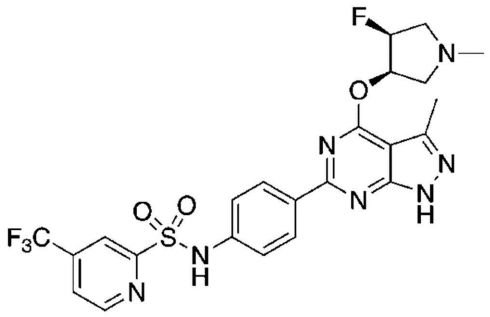
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（４．６ｍｇ、９．１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．５４（ｓ，１Ｈ），１０．９５（ｓ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄｔ，Ｊ＝４．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３３－８．２２（ｍ，２Ｈ），８．２０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄｄｄ，Ｊ７．２，４．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝５１．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝４８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１５（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４９８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６３９】

化合物６７　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０６４０】

【化２０７】



【０６４１】

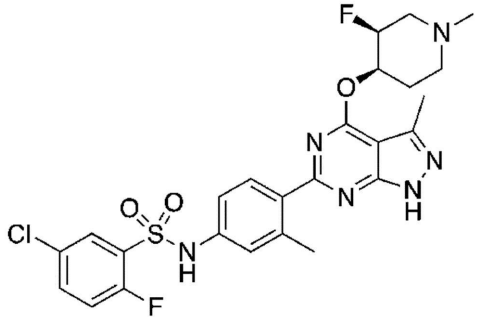
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（４７．７ｍｇ、２０．４４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．９２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），６．１７－６．０９（ｍ，１Ｈ），５．８５－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．１１－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５５２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４２】

化合物６８　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－３－メチルフェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０６４３】

【化２０８】



【０６４４】

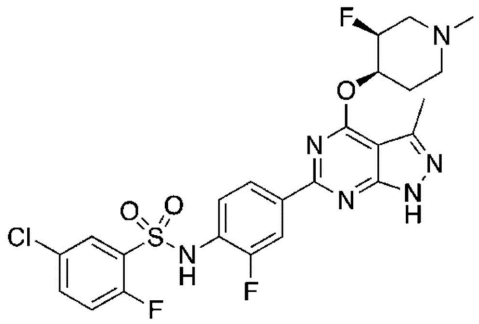
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（２４．４ｍｇ、１０．７８％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：７．８７－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，２Ｈ），５．８５－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．４８－５．２２（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．９（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｓ，６Ｈ），２．５３－２．３８（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６３［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４５】

化合物６９　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［２－フルオロ－４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－メチルピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０６４６】

【化２０９】



【０６４７】

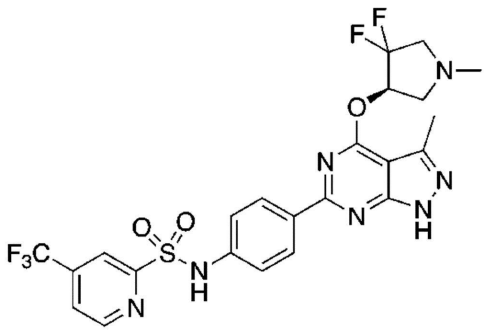
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体及びＴＦＡ塩として得た（２３．５ｍｇ、１７．１７％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１ｈ），８．１６－８．１２（ｄｄ，Ｊ＝１．８＆１１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．７＆６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９５－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝４７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４２（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５６７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６４８】

化合物７０　Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｒ）－４，４－ジフルオロ－１－メチルピロリジン－３－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０６４９】

【化２１０】



【０６５０】

この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩（６．３ｍｇ、５．４９％）として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００ＭＨｚ）δ８．９１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８４（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７０［Ｍ＋Ｈ］＋．

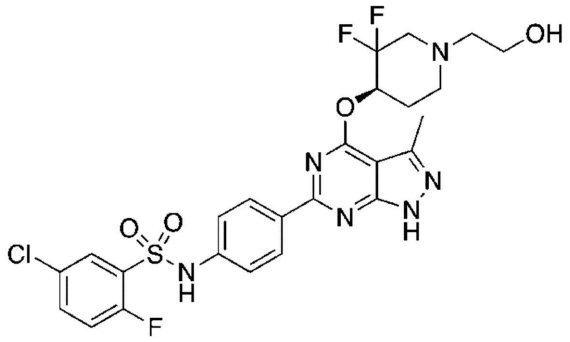
【０６５１】

化合物７１　５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［（４Ｒ）－３，３－ジフルオロ－１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンア

ミド

【０６５２】

【化２１１】



【０６５３】

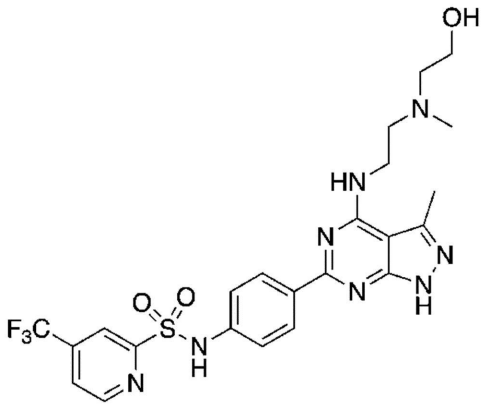
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体及びＴＦＡ塩として得た（１８．７ｍｇ、２１．５％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．３４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９２－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．９８－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．２４－２．７７（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５９７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６５４】

化合物７２　Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０６５５】

【化２１２】



【０６５６】

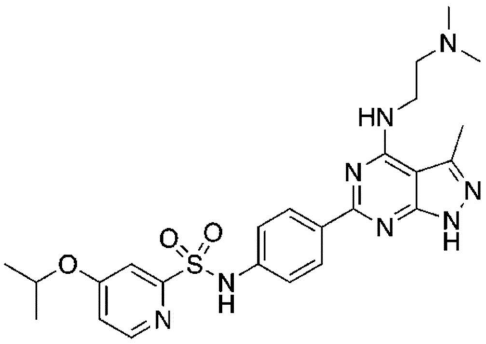
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体及びＴＦＡ塩として得た（３４．５ｍｇ、１７．５８％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，３Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５５１［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６５７】

化合物７３　Ｎ－［４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド

【０６５８】

【化２１３】



【０６５９】

（ｉ）４－イソプロポキシ－２－メチルピリジン

２－クロロピリジン－４－オール（４．５ｇ、３４．７３８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びK_2CO_3（９．６０ｇ、６９．４８ｍｍｏｌ、２．００当量）のＤＭＦ（９０ｍＬ、１１６３ｍｍｏｌ、３３．５当量）中の撹拌混合物に、２－ヨードプロパン（８．８６ｇ、５２．１１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を滴下し、６０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、シリカゲル：移動相、ＰＥ中ＥＡ、３０分間で０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、４－イソプロポキシ－２－メチルピリジン（５ｇ、９５．１９％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１７２［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６０】

（ｉｉ）２－（ベンジルスルファニル）－４－イソプロポキシピリジン

４－イソプロポキシ－２－メチルピリジン（５．００ｇ、３３．１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びCs_2CO_3（１８．９８ｇ、５８．２７ｍｍｏｌ、２．００当量）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中の撹拌混合物に、ＫＦ（１．６９ｇ、２９．１４ｍｍｏｌ、１．００当量）及びベンジルメルカプタン（７．２４ｇ、５８．２７ｍｍｏｌ、２．００当量）を少しずつ添加し、６０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥＡ（５００ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－（ベンジルスルファニル）－４－イソプロポキシピリジンを黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２６０［Ｍ＋Ｈ］＋

【０６６１】

（ｉｉｉ）ビス（４－イソプロポキシピリジン－２－スルホニルクロリド

２－（ベンジルスルファニル）－４－イソプロポキシピリジン（４ｇ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌混合物に、ＨＣｌ（２０ｍＬ）及び$NaClO_2$（２０ｍＬ）を室温で少しずつ添加した。２時間撹拌した後、得られた混合物を減圧濃縮した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。未精製の生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２３６［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６２】

（ｉｖ）４－イソプロポキシ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

ビス（４－イソプロポキシピリジン－２－スルホニルクロリド）（３．３ｇ、７．００１ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌混合物に、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）アニリン（１．５３ｇ、７．００ｍｍｏｌ、１．００当量）及びピリジン（０．５５ｇ、７．００ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温で少しずつ添加し、４時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、４－イソプロポキシ－Ｎ－［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）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド（４．２ｇ、８６．０５％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：４１９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６３】

（ｖ）Ｎ－［４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド

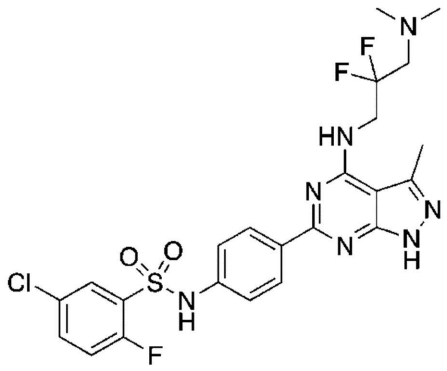
４－イソプロポキシ－Ｎ－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド（１８０．６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．１０当量）及び６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ、１．００当量）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ、１．１７９ｍｍｏｌ）及びＨ２Ｏ（１ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（１９１．８７ｍｇ、０．５９０ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７．４５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で１０％～９０％の勾配；４０ｍＬ／分、検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。残渣を分取ＴＬＣ（カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２５％Ｂ～５２％Ｂ、５２％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．１７；）により精製して、Ｎ－［４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド（２３．７ｍｇ、１１．７８％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｐ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１１．１５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６４】

化合物７４Ｎ－［４－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

【０６６５】

【化２１４】



【０６６６】

（ｉ）Ｎ１－｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝－２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジアミン

４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＩＥＡ（１９１０ｍｇ、１４．７８ｍｍｏｌ、６．００当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の撹拌混合物に、２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジアミン二塩酸塩（４５０．７ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温で滴下し、４８時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、５０ｍＬ／分、３０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、Ｎ１－｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝－２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジアミン（４００ｍｇ、５８．７０％）を黄褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２７７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６７】

（ｉｉ）６－クロロ－Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

Ｎ１－｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝－２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジアミン；ビス（トリフルオロ酢酸）（２８８ｍｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＤＩＥＡ（３６８．７ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、５．００当量）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の撹拌混合物に、ＣＨ３Ｉ（１６１．９８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、２．００当量）を室温で滴下し、１６時間撹拌した。水層をＥＡ（３００ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、５０ｍＬ／分、３０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、６－クロロ－Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｍｇ、３４．５１％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３０５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６８】

（ｉｉｉ）Ｎ－［４－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド

６－クロロ－Ｎ－［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（３０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＮ－［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）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド（４６．３７ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、１．１０当量）の１，４－ジオ

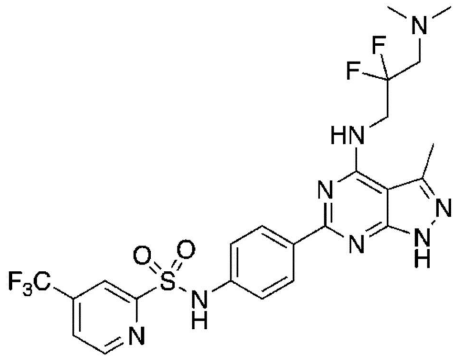
キサン（１．５ｍＬ）及びH_2O（０．３７ｍＬ）中溶液に、Cs_2CO_3（４８．１１ｍｇ，０．１４７ｍｍｏｌ，１．５０当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．４１ｍｇ，０．０２０ｍｍｏｌ，０．２０当量）を添加した。窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、４０ｍＬ／分、１０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残渣を分取ＴＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２２％Ｂ～４２％Ｂ、４２％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．４３；）を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－［４－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－スルホンアミド（５．１ｍｇ、８．９４％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．２５－８．１３（ｍ，３Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．０８（ｍ，３Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７１．１０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６６９】

化合物７５ ５－クロロ－Ｎ－［４－（４－｛［３－（ジメチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロピル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０６７０】

【化２１５】



【０６７１】

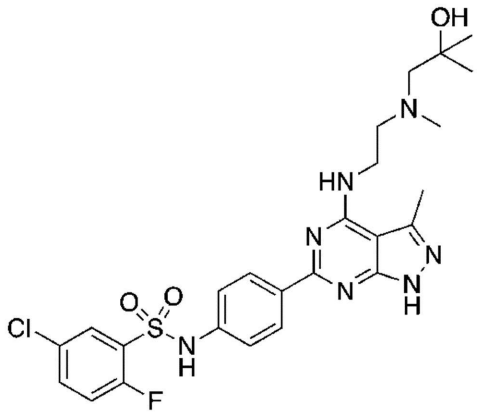
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（４．５ｍｇ、８．１０％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．２９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．２６（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｓ，６Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｓ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５４．１０［Ｍ＋Ｈ－ＴＦＡ］＋．

【０６７２】

化合物７６ ５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

【０６７３】

【化２１６】



【０６７４】

（ｉ）ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（メチルアミノ）エチル］カルバメート（１．５０ｇ、８．６１ｍｍｏｌ、１．００当量）及びK_2CO_3（３．５７ｇ、２５．８３ｍｍｏｌ、３．００当量）のＡＣＮ（２０ｍＬ）中の撹拌混合物に、２，２－ジメチルオキシラン（０．９３ｇ、１２．９１ｍｍｏｌ、１．５０当量）を室温で滴下し、還流で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをＡＣＮ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧濃縮した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７５】

（ｉｉ）１－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－２－メチルプロパン－２－オール

ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ］エチル｝カルバメート（１．４０ｇ、１．００当量）のジオキサン（１０ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のＨＣｌ（気体）を室温で滴下し、６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１４７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７６】

（ｉｉｉ）１－｛［２－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－２－メチルプロパン－２－オール

１－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］－２－メチルプロパン－２－オール（１５０ｍｇ，１．０３ｍｍｏｌ，１．００当量）及びＤＩＥＡ（３９７．７ｍｇ，３．０８ｍｍｏｌ，３．００当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の撹拌溶液に、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２０８．３ｍｇ，１．０３ｍｍｏｌ，１．００当量）を室温で少しずつ添加し、３時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。所望の生成物をＬＣＭＳによって検出することができた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３１３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０６７７】

（ｉｖ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

１－｛［２－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－２－メチルプロパン－２－オール（１００ｍｇ，０．３２０ｍｍｏｌ，１．００当量）及び５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フ

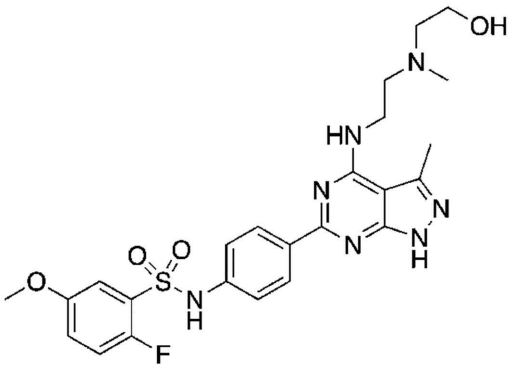
ェニル］ベンゼンスルホンアミド（１９７．４ｍｇ，０．４８ｍｍｏｌ，１．５０当量）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及びH_2O（１．００ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４６．７８ｍｇ，０．０６４ｍｍｏｌ，０．２０当量）及びCs_2CO_3（１５６．２ｍｇ，０．４８０ｍｍｏｌ，１．５０当量）を添加した。窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した後、得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ、３０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ、４０ｍＬ／分を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残渣を分取ＴＬＣ（カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８　ＯＢＤカラム、１９＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％ＮＨ３・Ｈ２Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で２３％Ｂ～５３％Ｂ、５３％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：６．８；）により精製して、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（３．９ｍｇ、２．０９％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．２８－８．２５（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｓ，５Ｈ），１．１７（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６２．１５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６７８】

化合物７７　２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝－５－メトキシベンゼンスルホンアミド

【０６７９】

【化２１７】



【０６８０】

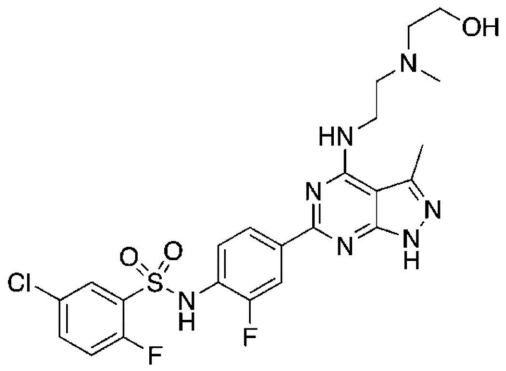
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（２０．６ｍｇ、８．９６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．９３（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２０（ｍ，６Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．１７（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３０．２０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６８１】

化合物７８　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛２－フルオロ－４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

【０６８２】

【化２１８】



【０６８３】

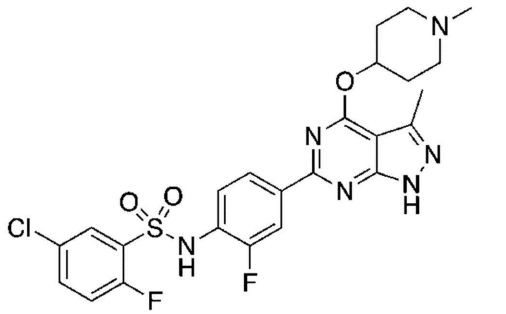
この化合物を実施例５１に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（１９．５ｍｇ、１４．８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９６（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５２．０５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６８４】

化合物７９　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０６８５】

【化２１９】



【０６８６】

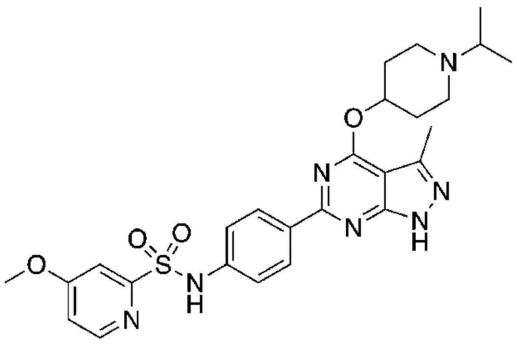
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（１０．８ｍｇ、８．３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３７（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，２Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），３．１２（ｓ，４Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５４９．１０［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６８７】

化合物８０Ｎ－（４－｛４－［（１－イソプロピルピペリジン－４－イル）オキシ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－４－メトキシピリジン－２－スルホンアミド

【０６８８】

【化２２０】



【０６８９】

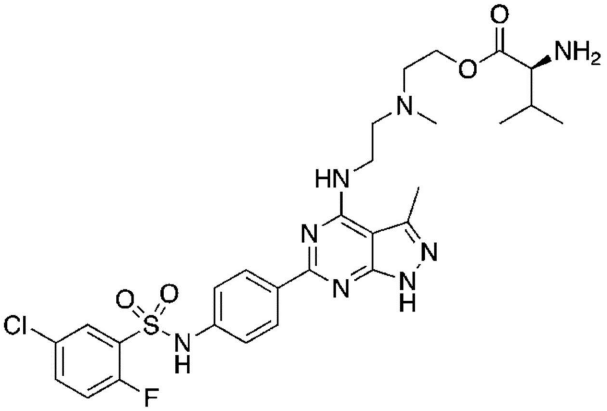
この化合物を実施例５７に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（１２．７ｍｇ、７．３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｔｔ，Ｊ＝７．３，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３８．２５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９０】

化合物８１

【０６９１】

【化２２１】



【０６９２】

（ｉ）２－（（２－（６－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エタノール

５０ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（４５０．００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］エタノール（２７７．８ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）、ＴＥＡ（３１７．２ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ、２．００当量）を装入した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１００：０～８５：１５）を用いるシリカゲルカラム上にアプライした。回収した画分を合わせ、濃縮した。これにより、５００ｍｇ（７７．８４％）の２－［（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］エチル）（メチル）アミノ］エタノールを無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，

ｍ／ｚ）：３６９［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９３】

（ｉｉ）４－（Ｎ－（５－クロロ－２－フルオロフェニル）スルファモイル）フェニルボロン酸

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した５０ｍＬの３つ口丸底フラスコに、２－［（２－［［６－クロロ－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ］エチル）（メチル）アミノ］エタノール（３００．００ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ、１．００当量）、４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニルボロン酸（２１９．７６ｍｇ、０．６６７ｍｍｏｌ、０．８２当量）、ジオキサン（８．００ｍＬ）、Ｈ２Ｏ（２．００ｍＬ、０．１１１ｍｍｏｌ、０．１４当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（５２９．９８ｍｇ、１．６２７ｍｍｏｌ、２．０当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１１９．０２ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、０．２当量）を装入した。得られた溶液を油浴中９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を５０ｍＬのＤＣＭで希釈した。得られた混合物を２×３０ｍＬの食塩水及び１×３０ｍＬの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１００：０～１０：９０）を用いるシリカゲルカラム上にアプライした。回収した画分を合わせ、濃縮した。これにより、９０ｍｇ（１６．１１％）の５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－［４－（［２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル］アミノ）－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ベンゼンスルホンアミドを無色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６１８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９４】

（ｉｉｉ）（２Ｓ）－２－（（２－（６－（４－（５－クロロ－２－フルオロフェニルスルホンアミド）フェニル）－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エチル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－メチルブタノエート

５０ｍＬの丸底フラスコに、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－［４－（［２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル］アミノ）－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ベンゼンスルホンアミド（８０．００ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、１．００当量）、（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタン酸（３０．９３ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ、１．１０当量）、ＤＣＭ（８．００ｍＬ）、ＤＣＣ（５３．４ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、２．００当量）、ＤＭＡＰ（１５．８１ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、１．００当量）を装入した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。未精製の生成物（１５０ｍｇ）を、以下の条件（ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ－１）：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、４５分以内に水（ＮＨ４ＨＣＯ３　０．０５％）／ＡＣＮ＝８０：２０から水（ＮＨ４ＨＣＯ３　０．０５％）／ＡＣＮ＝３０：７０に増加；検出器、２２０ｎｍを用いたフラッシュ分取ＨＰＬＣにより精製した。これにより、１５ｍｇ（１２．７６％）の２－［［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］（メチル）アミノ］エチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノエートを灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：８１７［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９５】

（ｉｖ）（Ｓ）－２－（（２－（６－（４－（５－クロロ－２－フルオロフェニルスルホンアミド）フェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）エチル２－アミノ－３－メチルブタノエート

２５ｍＬの丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（２．００ｍＬ）、ＩＰＡ（２．０ｍＬ）中の２－［［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミ

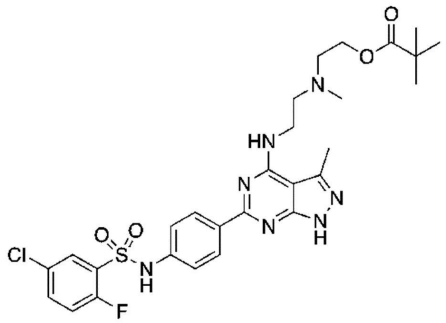
ド）フェニル］－３－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］（メチル）アミノ］エチル（２Ｓ）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタノエート（１５．００ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＨＣｌ（気体）を装入した。得られた溶液を室温で４時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。未精製の生成物（３０ｍｇ）をＨＰＬＣで精製した。カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ　１８　ＯＢＤカラム、１９＊２５０ｍｍ＊５ｕｍ、移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：移動相ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：７分間で３０％Ｂ～５０％Ｂ；２５４／２２０ｎｍ；Ｒｔ：４．７５分（ｌｃｍｓにより検出、回収）。１３．６ｍｇの生成物を灰白色固体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．４９（ｍ，４Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．１５（ｍ，４Ｈ），４．７２－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６３３［Ｍ＋Ｈ－ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ］＋．

【０６９６】

化合物８２　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル２，２－ジメチルプロパノエート

【０６９７】

【化２２２】



【０６９８】

５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（１００ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１当量）のピバル酸（３ｍＬ）中の撹拌混合物に、トリメチル酢酸無水物（６９．７６ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、２．０当量）を４０℃で滴下し、１２０℃で６時間撹拌した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相は、水中、３０分間で１０％～５０％の勾配とすることができ；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ、４０ｍＬ／分を用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。未精製の生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、３０＊１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相ｃａｎＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７分間で２７％Ｂ～４７％Ｂ、４７％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：４；実行数：０）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル２，２－ジメチルプロパノエート（２１．２ｍｇ、１７．９３％）を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．２４－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，３Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ），３

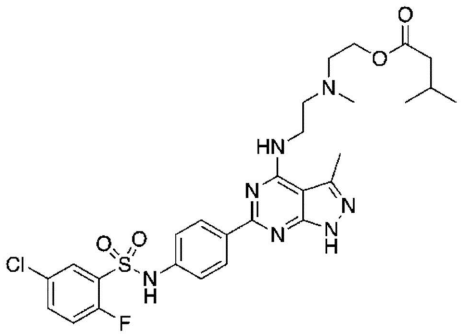
．０６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，３Ｈ），１．１０（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６１８．１５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０６９９】

化合物８３　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル３－メチルブタノエート

【０７００】

【化２２３】



【０７０１】

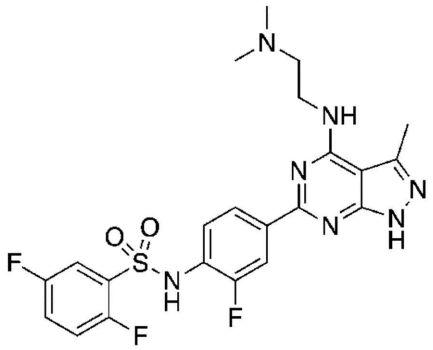
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（１００ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）及びＥｔ３Ｎ（３７．９０ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、２．００当量）の撹拌溶液に、塩化ピバロイル（２４．８４ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、１．１０当量）を０℃で滴下した。反応物を０℃で２時間撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチした。得られた混合物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム３０＊１５０ｍｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：水（０．０５％ＴＦＡ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ：流速：６０ｍＬ／分、勾配：７分間で２５％Ｂ～４５％Ｂ、波長２５４ｎｍ；ＲＴ　４．５７分）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル３－メチルブタノエートＴＦＡ塩（２１．３ｍｇ）純度：９８．２％を白色固体として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），９．７１（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．１６（ｍ，２Ｈ），８．０５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．１８（ｍ，３Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．７Ｈｚ，１Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６１８［Ｍ＋Ｈ－ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ］＋．

【０７０２】

化合物８４　Ｎ－［４－（４－［［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０７０３】

【化２２４】



【０７０４】

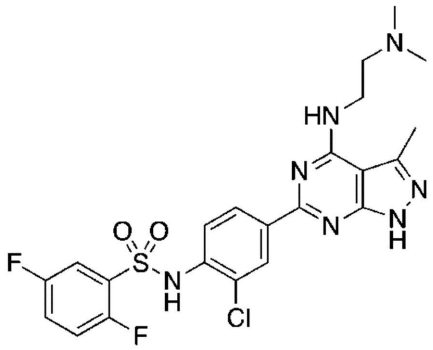
この化合物を実施例３８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（２３．６ｍｇ，７．８４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５２２［Ｍ－ＴＦＡ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．１９－８．１６（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１．８＆１２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．１３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．５６－３．５３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ）．

【０７０５】

化合物８５　Ｎ－（２－クロロ－４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０７０６】

【化２２５】



【０７０７】

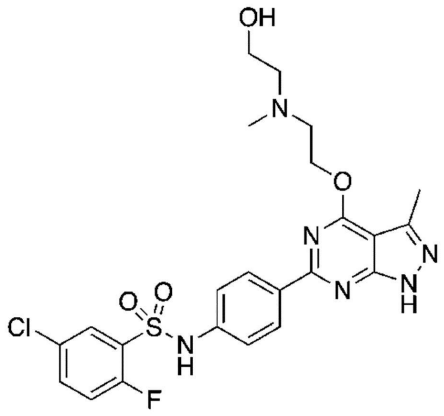
この化合物を実施例３８に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（４．５６ｍｇ、４６％）。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５２２，^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．９７（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．９４－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３２（ｑ，Ｊ＝８．７，６．８Ｈｚ，３Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，６Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０８】

化合物８６　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エトキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０７０９】

【化２２６】



【０７１０】

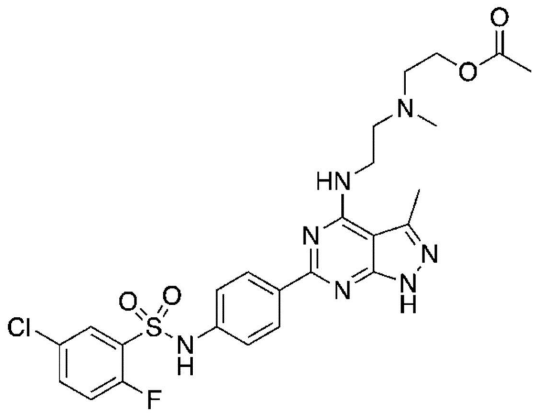
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（５１６．３ｍｇ、収率３０％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．４３（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１６（ｍ，２Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ）．

【０７１１】

化合物８７　２－［［２－（［６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］（メチル）アミノ］酢酸エチル

【０７１２】

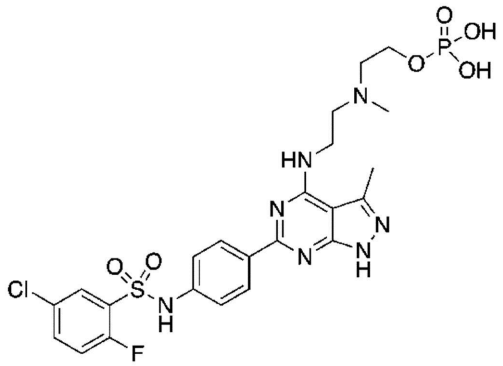
【化２２７】



【０７１３】

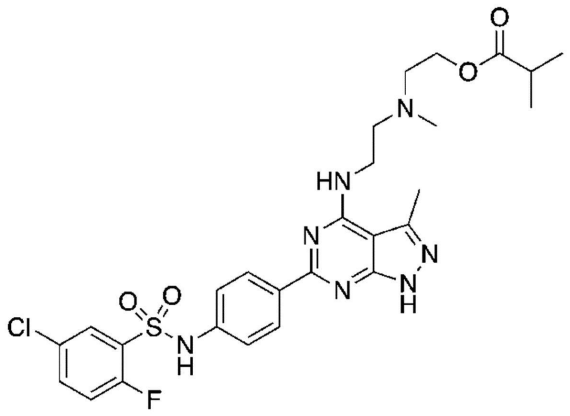
この化合物を実施例８３に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（５０．３ｍｇ、純度９５．１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７６＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９６（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｄｔ，Ｊ＝８．４，４．６Ｈｚ，４Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ）．

【０７１４】
化合物８８　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エトキシホスホン酸
【０７１５】
【化２２８】



【０７１６】
テトラヒドロフラン（３ｍＬ）に、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ、１．００当量）を室温で添加した。上記混合物に、（ジクロロホスホリル）オキシホスホノイルジクロリド（０．１６ｍＬ、０．６３６ｍｍｏｌ、１．７０当量。）を－４０℃で滴下した。得られた混合物を－４０℃で更に１時間撹拌した。残渣をＮａＨＣＯ３でｐＨ　８に塩基性化した。残渣をＡｃＯＨで酸性化した。残渣を分取ＨＰＬＣ：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８　ＯＢＤカラム、１９＊２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ４ＨＣＯ３＋０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２５ｍＬ／分；勾配：５分間で１２％Ｂ～２８％Ｂ、２８％Ｂ；波長：２２０ｎｍ；ＲＴ１（分）：４．５８を用いた分取ＨＰＬＣにより精製し、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エトキシホスホン酸（９８．３ｍｇ、４１．１２％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６１４．１［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１３．０５（ｓ，１Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，３Ｈ），４．１５－４．１２（ｍ，２Ｈ），４．００－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｓ，４Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）．
【０７１７】
化合物８９　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル２－メチルプロパノエートトリフルオロ酢酸
【０７１８】

【化２２９】



【０７１９】

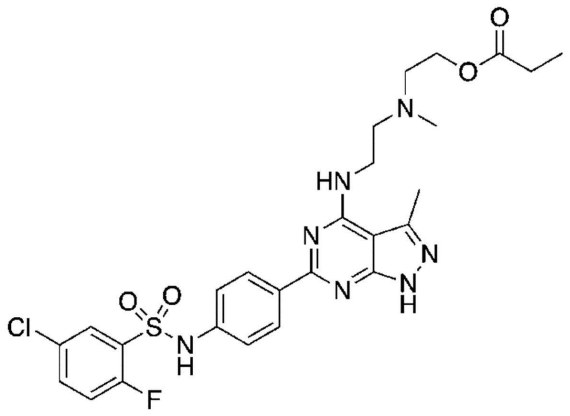
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（１．４ｇ、２．６２２ｍｍｏｌ、１当量）のイソ酪酸（１５ｍＬ、１７０．２４９ｍｍｏｌ、６４．９４当量）中の撹拌溶液に、イソ酪酸無水物（０．６２ｇ、３．９３３ｍｍｏｌ、１．５当量）を少しずつ添加し、１２０℃で１６時間撹拌した。残渣を、以下の条件で逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、６０分間で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ、５０ｍＬ／分を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチル２－メチルプロパノエートトリフルオロ酢酸（１．０４３８ｇ、５４．３９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６０４．１５［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１１（ｓ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２３（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．４４（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０７２０】

化合物９０　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチルプロパノエート；ビス（トリフルオロ酢酸）

【０７２１】

【化２３０】



【０７２２】

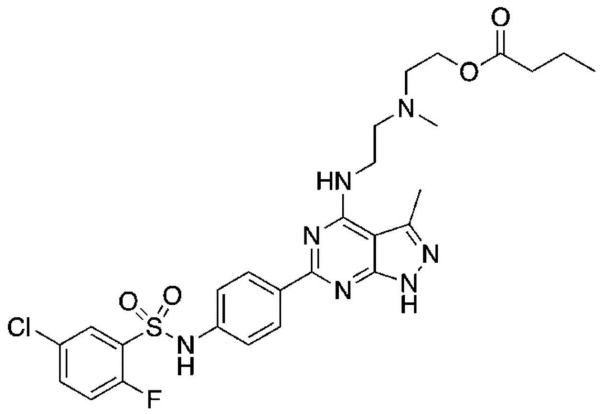
プロピオン酸（３ｍＬ）中のビス（５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド）（２００ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、１．００当量）に、プロピオン酸無水物（９７．５６ｍｇ、２．００当量）を添加した。混合物を１００℃で４時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を減圧濃縮した。得られた混合物をＤＭＦ（３ｍＬ）で希釈した。残渣を、以下の条件を用いて逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、Ｃ１８ゲル。移動相、ＭｅＣＮ水（ＴＦＡ　０．０５％）、４０分間で１０％～９０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ及び２２０ｎｍ。これにより、所望の生成物、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチルプロパノエート；ビス（トリフルオロ酢酸）を白色固体として得た（１１４．２ｍｇ、８５．４３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５９０［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１２（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４４（ｍ，４Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２３】

化合物９１　２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチルブタノエートトリフルオロ酢酸

【０７２４】

【化２３１】



【０７２５】

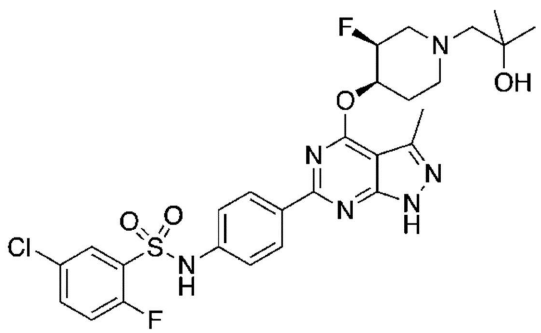
５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド（２００ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ、１．００当量）のブタン酸（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、酪酸無水物（１１８．５０ｍｇ、０．７５０ｍｍｏｌ、２．００当量）を室温で滴下し、１２０℃で６時間撹拌した。残渣を、以下の条件：カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相、水中ＡＣＮ（０．０５％ＴＦＡ）、３０分間で１０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、２－｛［２－（｛６－［４－（５－クロロ－２－フルオロベンゼンスルホンアミド）フェニル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）エチル］（メチル）アミノ｝エチルブタノエートトリフルオロ酢酸を白色固体として得た（１７６．６ｍｇ、６３．０４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：６０４．２０［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），９．７５（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．２２（ｍ，３Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．３５（ｍ，２Ｈ），０．７８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２６】

化合物９２　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

【０７２７】

【化２３２】



【０７２８】

（ｉ）１－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－２－メチルプロパン－２－オール

（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン塩酸塩（２００ｍｇ、０．６２１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（２５７．３９ｍｇ、１．８６３ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の溶液を、６０℃で１６時間撹拌した。溶液を濾過により回収した。固体を以下の条件（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（１２０ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：５０ｍＬ／分；勾配４１Ｂ～４８Ｂ；２５４ｎｍ）でフラッシュ分取ＨＰＬＣによって精製した。これにより、１－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－２－メチルプロパン－２－オール（３０ｍｇ、１０．８０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：３５８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７２９】

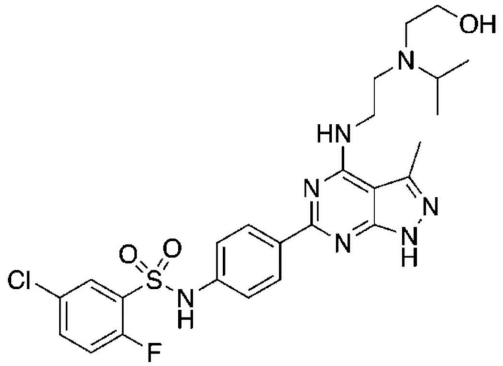
（ｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド

１－［（３Ｓ，４Ｒ）－４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－３－フルオロピペリジン－１－イル］－２－メチルプロパン－２－オール（３０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１当量）、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［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）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（３４．５２ｍｇ，０．０８４ｍｍｏｌ，１．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１２．２７ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ，０．２０当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（４０．９８ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１．５０当量）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（０．７５ｍＬ）中の溶液を、窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。固体をフラッシュ分取ＨＰＬＣにより以下の条件で精製した（カラム、Ｃ１８球状２０～３５ｕｍ　１００Ａ（８００ｇ）；移動相Ａ：水－１０ｍＭ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：４０ｍＬ／分；勾配５０Ｂ～５８Ｂ；２５４ｎｍ）。得られた混合物を減圧濃縮した。未精製の生成物を、以下の条件分取ＨＰＬＣにより精製した（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$＋０．１％ＮＨ$_3$．Ｈ$_2$Ｏ）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：９分間で４０％Ｂ～５０％Ｂ、５０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ１（分）：５．８５）。これにより、５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－［４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ベンゼンスルホンアミド（４．５ｍｇ、８．６９％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：６０７［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：８．２８－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．０６（ｍ，２Ｈ），５．８２－５．７４（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．８１（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．１３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｓ，２Ｈ），２．０８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｓ，６Ｈ）．

【０７３０】

化合物９３　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（イソプロピル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

【０７３１】
【化２３３】

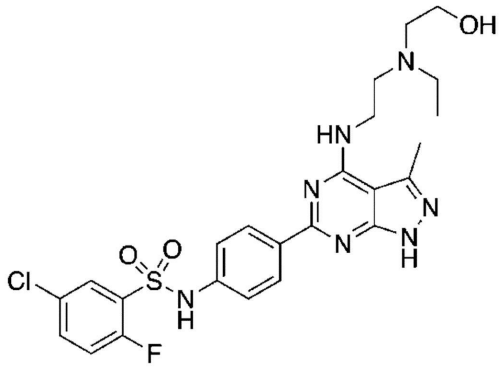


【０７３２】
（ｉ）Ｎ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（イソプロピル）アミノ］エチル｝カルバメート
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモエチル）カルバメート（４３３ｍｇ，１．９３ｍｍｏｌ，１．００当量）及び２－（イソプロピルアミノ）エタノール（１９９．３ｍｇ，１．９３ｍｍｏｌ，１．００当量）のＡＣＮ（１５ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｋ２ＣＯ３（５３４．１ｍｇ，３．８６ｍｍｏｌ，２．００当量）を少しずつ添加し、６０℃で１６時間撹拌した。残渣を以下の条件でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した：カラム、シリカゲル；移動相、ＭｅＯＨ中ＤＣＭ　３０分で０％～１０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍを用いた逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。これにより、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（イソプロピル）アミノ］エチル｝カルバメート（１００ｍｇ、２１．０１％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：２４７［Ｍ＋Ｈ］＋．
【０７３３】
（ｉｉ）２－［（２－アミノエチル）（イソプロピル）アミノ］エタノール塩酸塩
ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（イソプロピル）アミノ］エチル｝カルバメート（１００ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（３ｍＬ、９８．７４ｍｍｏｌ、２４３．２当量）中のＨＣｌ（気体）を室温で滴下し、２時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより、２－（（２－アミノエチル）（イソプロピル）アミノ）エタン－１－オール二塩酸塩（８０ｍｇ、１００％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１４７［Ｍ－２ＨＣｌ＋Ｈ］＋．
【０７３４】
（ｉｉｉ）５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（イソプロピル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。白色固体としての所望の生成物（５０．３ｍｇ、純度９５．１％（３．２ｍｇ、１１．７８％））を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５６２．１０［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），３．６３（ｑ，Ｊ＝６．７，６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｍ，４Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）
【０７３５】
化合物９４　５－クロロ－Ｎ－｛４－［４－（｛２－［エチル（２－ヒドロキシエチル

）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０７３６】

【化２３４】



【０７３７】

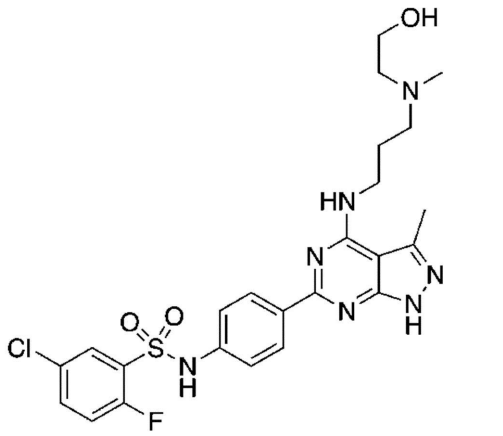
この化合物を実施例９３に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体として得た（２２．１ｍｇ、１９．６４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５４８［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１２．９３（ｓ，１Ｈ），１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８４－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１７－６．９９（ｍ，３Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．６１（ｍ，６Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），１．０２－０．９７（ｍ，３Ｈ）．

【０７３８】

化合物９５　５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－｛４－［４－（｛３－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］プロピル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝ベンゼンスルホンアミド

【０７３９】

【化２３５】



【０７４０】

この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。白色固体としての所望の生成物３．７ｍｇ、３．８８％。ＬＣＭＳ（ＥＳ．ｍ／ｚ）：５４８［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，３００ＭＨｚ）δ（ｐｐｍ）：１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．５６（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，２

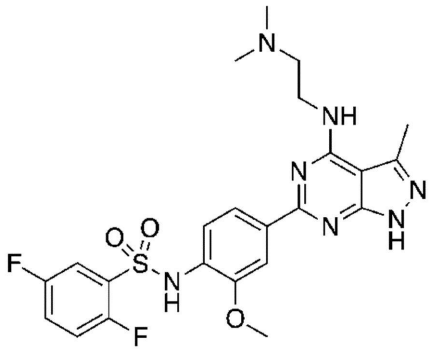
Ｈ）．

【０７４１】

化合物９６　Ｎ－［４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）－２－メトキシフェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０７４２】

【化２３６】



【０７４３】

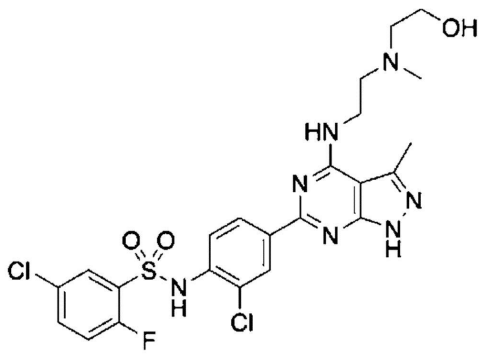
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（１２０．７ｍｇ、１９．７６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１８．２［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１３．０１（ｓ，１Ｈ），７．９４－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５３－２．５０（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，６Ｈ）．

【０７４４】

化合物９９　５－クロロ－Ｎ－｛２－クロロ－４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０７４５】

【化２３７】



【０７４６】

（ｉ）５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－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）アニリン（１ｇ，３．９４４ｍｍｏｌ，１当量）、ピリジン（４６７．９９ｍｇ，５．９１６ｍｍｏｌ，１．５当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で６時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミドを灰白色固体として得た（１ｇ、５６．８３％）。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ－Ｈ］＋＝４４６

【０７４７】

（ｉｉ）２－［［２－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］（メチル）アミノ］エタノール

５０ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２４０．００ｍｇ，１．１８２ｍｍｏｌ，１．００当量）、ＤＣＭ（１０．００ｍＬ）、ＤＩＥＡ（４５８．３３ｍｇ，３．５４６ｍｍｏｌ，３当量）、２－［（２－アミノエチル）（メチル）アミノ］エタノール（２０９．５５ｍｇ，１．７７３ｍｍｏｌ，１．５０当量）を装入した。得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。固体をＥＡ及びＭｅＯＨ（１０／１）で洗浄した。固体を濾過により回収した。これにより、２２０ｍｇ（６０．７８％）の２－［［２－（［６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］アミノ）エチル］（メチル）アミノ］エタノールを白色固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２８５

【０７４８】

（ｉｉｉ）５－クロロ－Ｎ－｛２－クロロ－４－［４－（｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル｝－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

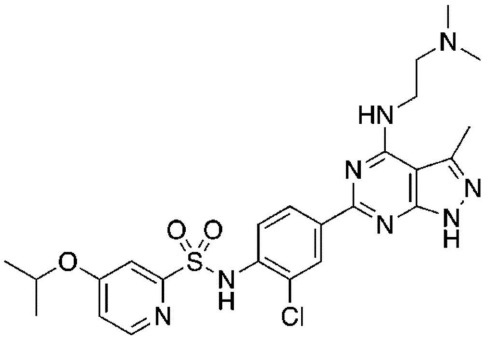
５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（３００ｍｇ、０．６７２ｍｍｏｌ、１当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（３２８．６５ｍｇ、１．００８ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（９８．４１ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、０．２当量）のＨ２Ｏ（３０．００ｍＬ、１６６４．１２７ｍｍｏｌ、２４７６．３８当量）及びジオキサン（９．００ｍＬ、１０６．１６３ｍｍｏｌ、１５７．９８当量）中溶液を、窒素雰囲気下、室温で１０分間処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物を灰白色固体として得た（１３８．８ｍｇ、３５．３７％）。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６８　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９５（ｓ，１Ｈ），９．５９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，６Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ）．

【０７４９】

化合物１００　Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド

【０７５０】

【化２３８】



【０７５１】

（ｉ）４－イソプロポキシピリジン－２－スルホニルクロリド

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（２０ｍＬ、３１４．６１２ｍｍｏｌ）中の２－（ベンジルスルファニル）－４－イソプロポキシピリジン（１ｇ、３．８５５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣｌ（５ｍＬ、１６４．５６４ｍｍｏｌ）及びＮａＣｌＯ２（１５ｍＬ、８％）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧濃縮した。これにより、４－イソプロポキシピリジン－２－スルホニルクロリド（１ｇ、９３．５４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ－Ｈ］＋＝２３６

【０７５２】

（ｉｉ）Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド

５０ｍＬの丸底フラスコに、ＤＣＭ（１５ｍＬ、２３５．９５９ｍｍｏｌ、６６．４８当量）中の４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－メチルピペリジン（１ｇ、３．５４９ｍｍｏｌ、１当量）、５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（１．５８ｇ、３．５４２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びピリジン（０．４２ｇ、５．３２４ｍｍｏｌ、１．５当量）を室温で添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド（６００ｍｇ、２６．５５％）を黄色固体として得た。ＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝４５３

【０７５３】

（ｉｉｉ）６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン

１００ｍＬの丸底フラスコに、４，６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（１．００ｇ、４．９２５ｍｍｏｌ、１．００当量）、ＤＣＭ（３０．００ｍＬ）、（２－アミノエチル）ジメチルアミン（５２１．０３ｍｇ、５．９１０ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（１．９０ｇ、１４．７０１ｍｍｏｌ、２．９８当量）を装入した。得られた溶液を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。固体をエチルエーテルで洗浄した。固体を濾過により回収した。これにより、１．２ｇ（８６．０８％）の６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミンを白色固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝２５５

【０７５４】

（ｉｖ）Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド

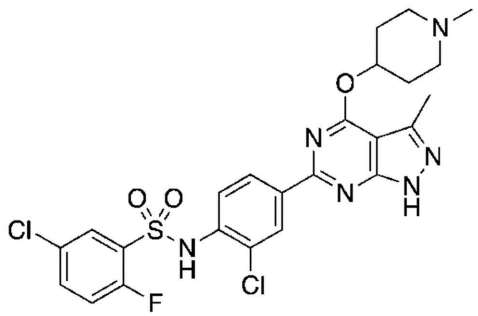
６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５００ｍｇ、１．９６３ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－［２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－４－イソプロポキシピリジン－２－スルホンアミド（８８８．７４ｍｇ、１．９６３ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２８７．２６ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（９５９．３４ｍｇ、２．９４５ｍｍｏｌ、１．５当量）のジオキサン（１０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３ｍＬ）中の溶液を、窒素雰囲気下、室温で１０分間処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物（１２９．９ｍｇ、１１．４４％）を褐色固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５４５１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．０４（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），，７．２５－７．４７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｐ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，４Ｈ），２．５７（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，４Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．５Ｈｚ，６Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７５５】

化合物１０１　５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０７５６】

【化２３９】



【０７５７】

（ｉ）４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－メチルピペリジン

５０ｍＬの丸底フラスコに、４、６－ジクロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、２．４６３ｍｍｏｌ、１当量）、４－ピペリジノール、１－メチル－（０．２８ｇ、２．４６３ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を添加し、０℃でＮａＨ（０．０９ｇ、３．６９５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を室温で添加することによって反応をクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、ＰＥ／ＥＡ（５：１）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－メチルピペリジン（３００ｍｇ、４３．２４％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ－Ｈ］＋＝２８２

【０７５８】

（ｉｉ）５－クロロ－Ｎ－（２－クロロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

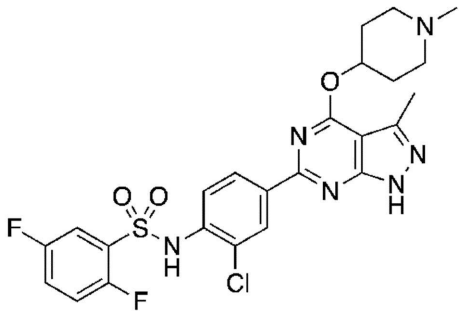
４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－メチルピペリジン（４００ｍｇ、１．４２０ｍｍｏｌ、１当量）、５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－４－（４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド（６３３．３８ｍｇ、１．４２０ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（２０７．７７ｍｇ，０．２８４ｍｍｏｌ，０．２当量）、Ｃｓ２ＣＯ３（６９３．８７ｍｇ、２．１３０ｍｍｏｌ、１．５当量）のＨ２Ｏ（３ｍＬ）及びジオキサン（１２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下、室温で１０分間処理した。得られた混合物を窒素雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を室温まで冷却させた。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出する、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を白色固体として得た（１１３．４ｍｇ、１４．０５％）。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６５，１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．３３（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｔ，Ｊ＝８．７，３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．３５（ｍ，２Ｈ），５．６４（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，４Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，２Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ）．

【０７５９】

化合物１０２　Ｎ－（２－クロロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【０７６０】

【化２４０】



【０７６１】

４－（｛６－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル｝オキシ）－１－メチルピペリジン（０．５ｇ、１．７７５ｍｍｏｌ、１当量）及びＮ－［２－クロロ－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）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド（０．８４ｇ、１．９５３ｍｍｏｌ、１．１当量）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びＨ２Ｏ（２ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｃｓ２ＣＯ３（０．８７ｇ、２．６６２ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）ｃｌ２（０．２６ｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、０．２当量）をＮ２雰囲気下、１００℃で１６時間かけて少しずつ添加した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件を用いる逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。移動相、ＤＣＭ中ＭｅＯＨ、３０分間で０％～１５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、Ｎ－（２－クロロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド（０．２１０４ｇ、２１．２３％）を灰白色固体として

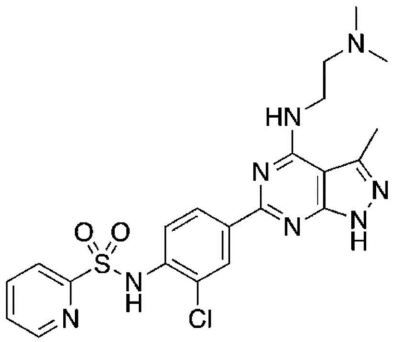
得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５４９［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．３３（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，５．４，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｑ，Ｊ＝８．１，２．９，１．７Ｈｚ，３Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝４８．７Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７６２】

化合物１０３　Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

【０７６３】

【化２４１】



【０７６４】

（ｉ）ピリジン－２－スルホニルクロリド

２－ピリジンチオール（０．５ｇ，４．４９８ｍｍｏｌ，１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ，７８．６５３ｍｍｏｌ，１７．４９当量）中の撹拌混合物に、ＨＣｌ（１０ｍＬ，３２９．１２８ｍｍｏｌ，７３．１７当量）及びＮａＯＣｌ（１０ｍＬ，１４７．７７０ｍｍｏｌ，３２．８５当量）を０℃で少しずつ添加した。水層をＨ２Ｏ（１０ｍＬ×３）及びＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。得られた混合物を減圧濃縮した。これにより、ピリジン－２－スルホニルクロリド（０．４ｇ、３０．０４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：１７８［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６５】

（ｉｉ）Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

ピリジン－２－スルホニルクロリド（０．４ｇ，２．２５２ｍｍｏｌ，１当量）及び２－クロロ－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）アニリン（０．５７ｇ，２．２５２ｍｍｏｌ，１当量）のＤＣＭ（４ｍＬ，６２．９２２ｍｍｏｌ，２７．９４当量）中の撹拌混合物に、ピリジン（０．５３ｇ，６．７５６ｍｍｏｌ，３当量）を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、シリカゲル：移動相、ＥＡ中ＰＥ、３０分間で０％～５０％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、Ｎ－［２－クロロ－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）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミドを灰白色固体として得た（０．２ｇ、１５．３４％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：３９５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０７６６】

（ｉｉｉ）Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド

６－クロロ－Ｎ－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン（０．１５ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ、１当量）及び

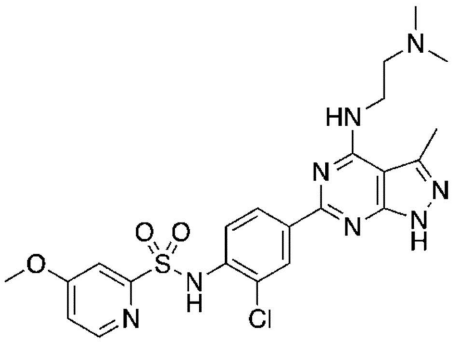
Ｎ－［２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピリジン－２－スルホンアミド（０．２６ｇ、０．６４８ｍｍｏｌ、１．１当量）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及びＨ２Ｏ（２ｍＬ）中の撹拌混合物に、Ｃｓ２ＣＯ３（０．２９ｇ、０．８８３ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．０９ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、０．２当量）をＮ２雰囲気下、１００℃で一晩かけて、少しずつ添加した。得られた混合物を減圧濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、シリカゲル：移動相、ＤＣＭ中ＭｅＯＨ、３０分間で０％～１５％の勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ。これにより、所望の生成物（０．０３８９ｇ、１３．２８％）を灰白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５３［Ｍ＋Ｈ］＋１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９８（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．５９－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝１５．７Ｈｚ，９Ｈ）．

【０７６７】

化合物１０７　Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－メトキシピリジン－２－スルホンアミド；トリフルオロ酢酸

【０７６８】

【化２４２】



【０７６９】

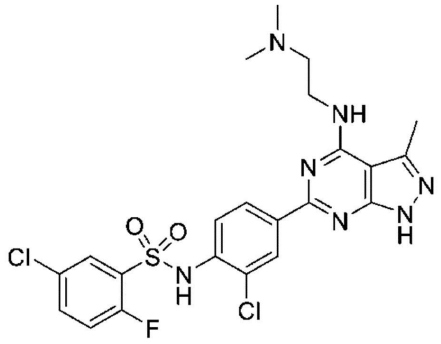
この化合物を、化合物８４の合成と同様の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体（５１．４ｍｇ、１６．５９％）として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５１７．１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．２０（ｓ，１Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ），９．５６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，６Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ）．

【０７７０】

化合物１１１　５－クロロ－Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０７７１】

【化２４３】



【０７７２】

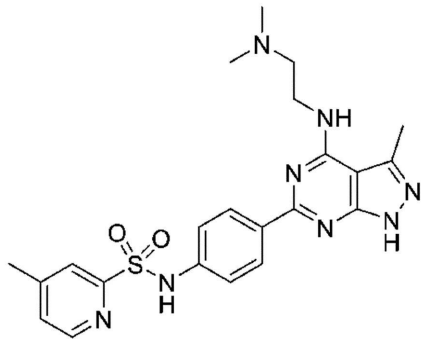
この化合物を、化合物８４の合成と同様の手順に従って調製した。所望の生成物を白色固体（０．０３２８ｇ、１２．８３％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３８［Ｍ＋Ｈ］＋．１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９４（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．０２（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，６Ｈ），２．５４（ｓ，５Ｈ）．

【０７７３】

化合物１１２　Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］アミノ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－４－メチルピリジン－２－スルホンアミド；トリフルオロ酢酸

【０７７４】

【化２４４】



【０７７５】

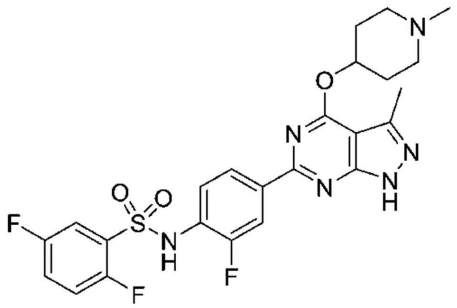
この化合物を、化合物８４の合成と同様の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体（３２．２ｍｇ、１０．６２％）として得た。ＬＣＭＳ：（ＥＳ，ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋＝５０１１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．１７（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ），９．４７（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｐ，Ｊ＝５．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４２（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，６Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）．

【０７７６】

化合物１２６　２，５－ジフルオロ－Ｎ－（２－フルオロ－４－｛３－メチル－４－［（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ］－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝フェニル）ベンゼンスルホンアミド

【０７７７】

【化２４５】



【０７７８】

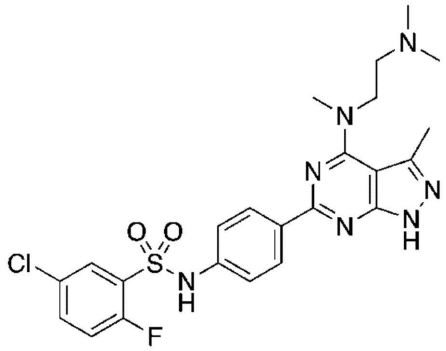
この化合物を、化合物１０２の合成と同様の手順に従って調製した。所望の生成物を黄色固体（０．４０４９ｇ、４２．１１％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５３３［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．４１（ｓ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．０４（ｍ，５Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝４４．１Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７７９】

化合物１５４　５－クロロ－Ｎ－（４－（４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル）－２－フルオロベンゼンスルホンアミド

【０７８０】

【化２４６】



【０７８１】

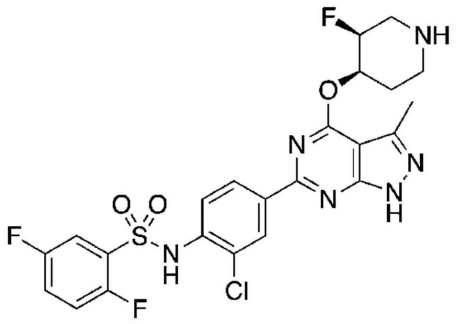
この化合物を実施例９に記載の手順に従って調製した。所望の生成物をオフソリッド（５ｍｇ、４．９％）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５１９．８［Ｍ＋Ｈ］＋．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．０５（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．６０，２Ｈ），７．８７－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ　Ｊ＝８．７９Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝４．４９Ｈｚ，６Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ）．

【０７８２】

化合物１５６　Ｎ－［２－クロロ－４－（４－｛［（３Ｓ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル］オキシ｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］－２，５－ジフルオロベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【０７８３】

【化２４７】



【０７８４】

この化合物を、化合物２９の合成と同様の手順に従って調製した。所望の生成物を灰白色固体として得た（０．２２１１ｇ、７７．６６％）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５５３［Ｍ＋Ｈ］＋，^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．６７（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．４６－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．４４（ｍ，４Ｈ），５．９０（ｄｄ，Ｊ＝２６．８，９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，４Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）２．２１（ｓ，２Ｈ）．

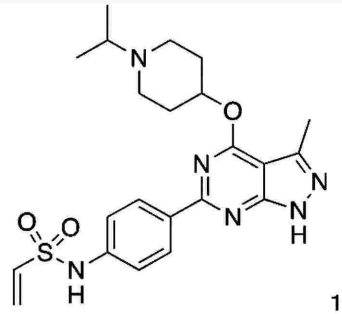
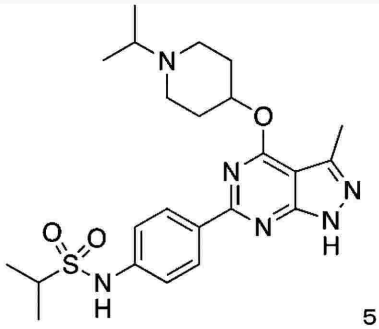
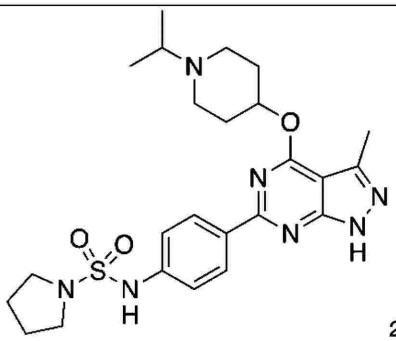
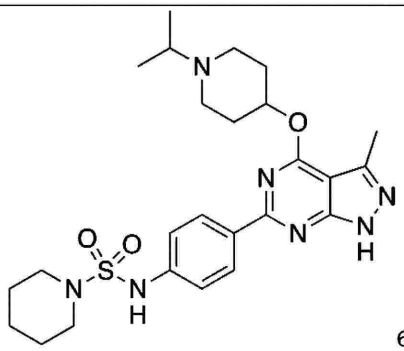
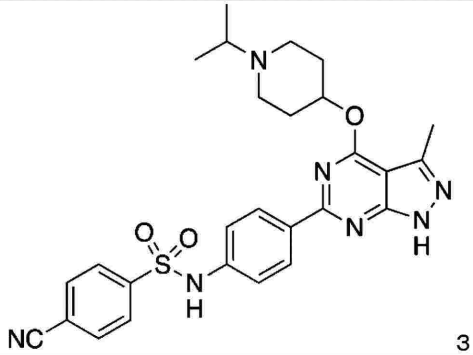
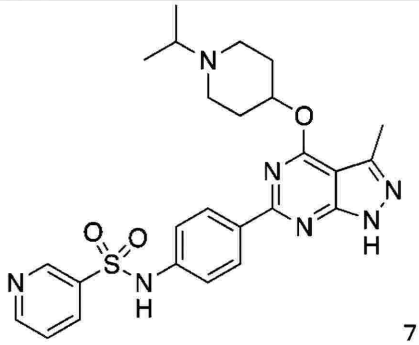
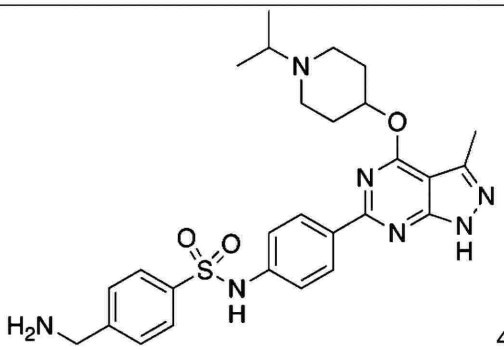
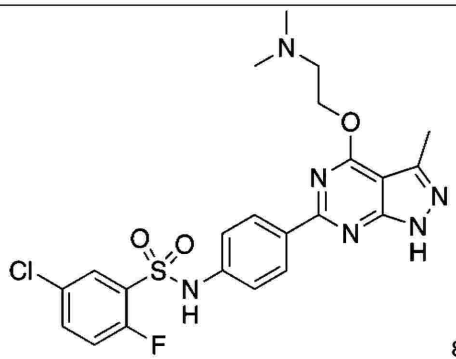
【０７８５】

化合物１２７～１５５及び１５７～１７４は、本明細書に記載の他の手順と同様の手順に従って調製される。

【０７８６】

【表１－１】

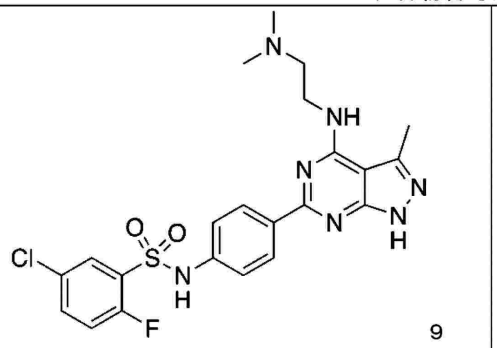
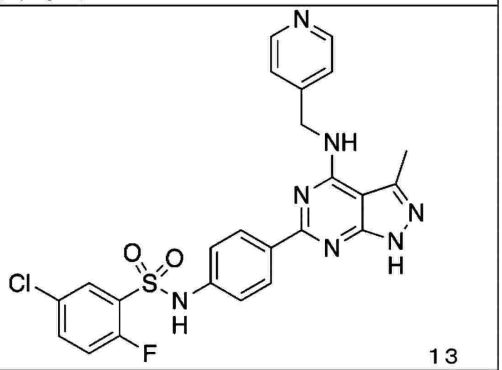
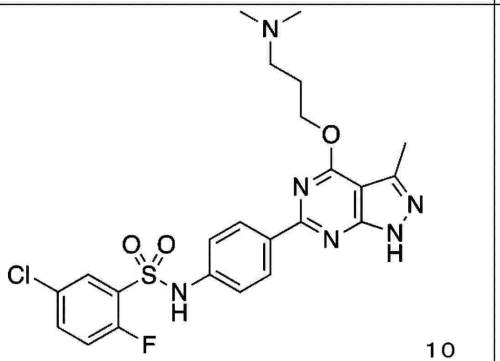
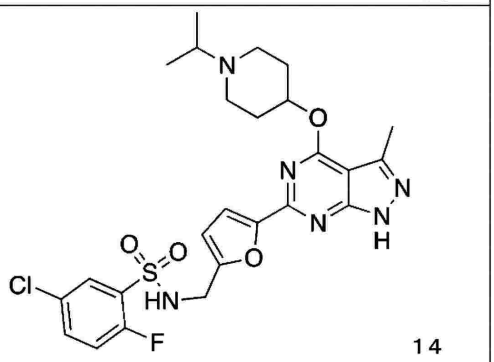
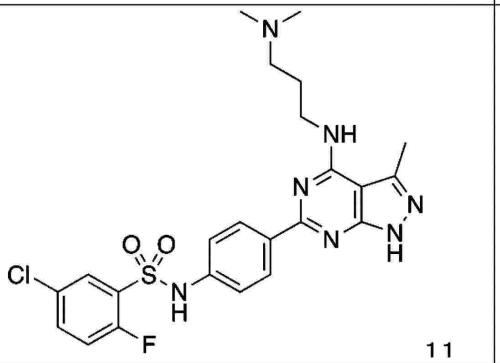
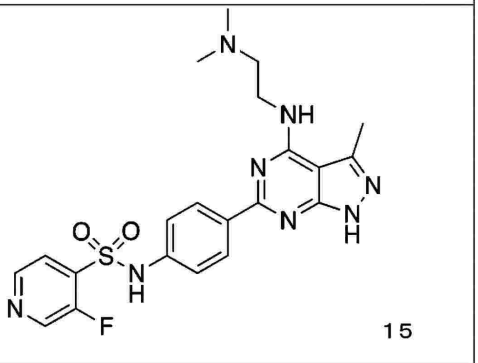
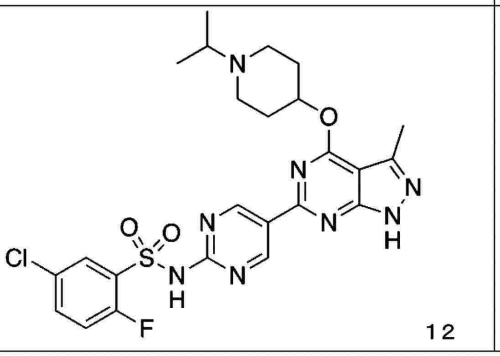
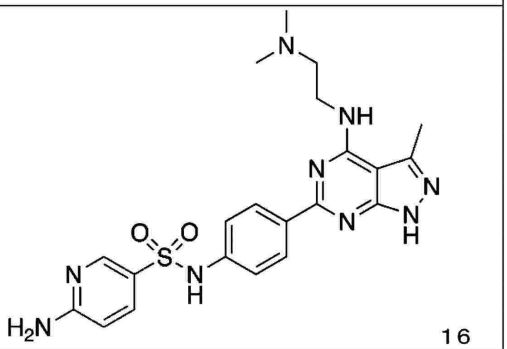
表Ａ．化合物の一覧表

化合物番号及び化学式	
 1	 5
 2	 6
 3	 7
 4	 8

【０７８７】

【表１－２】

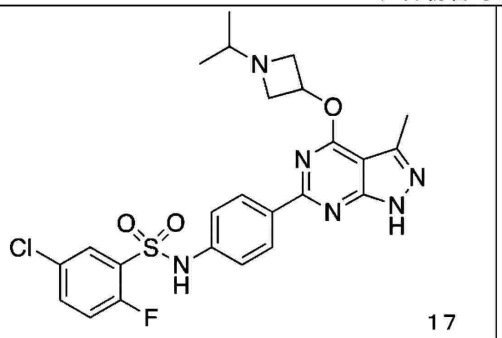
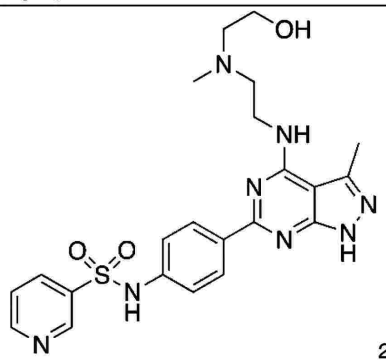
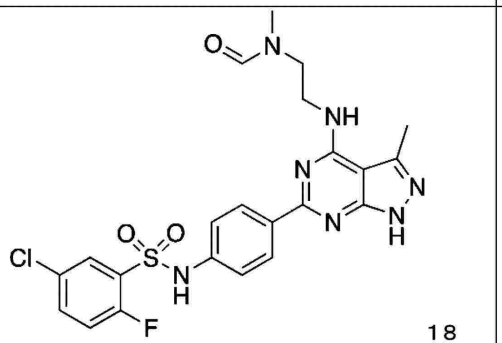
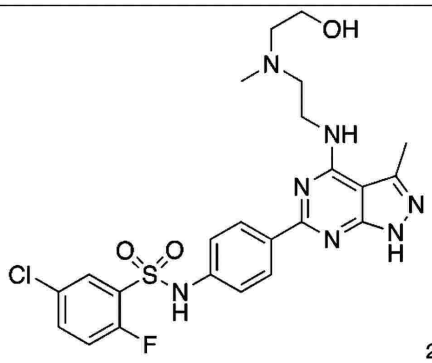
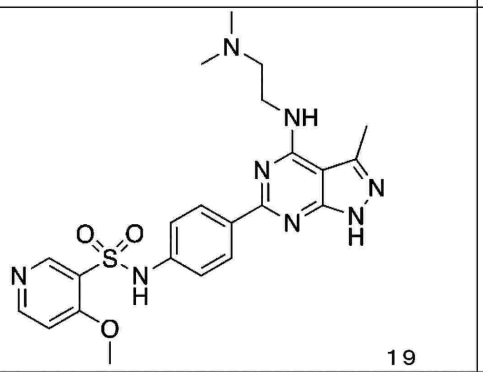
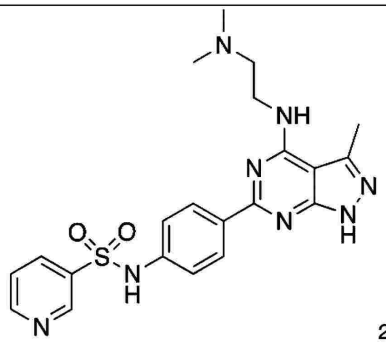
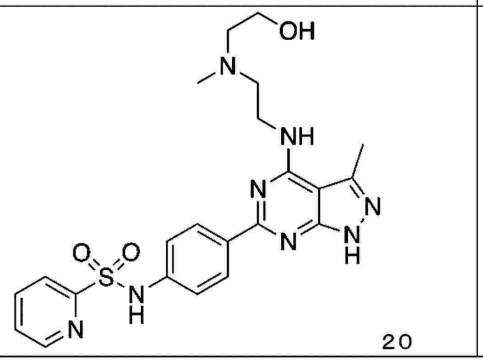
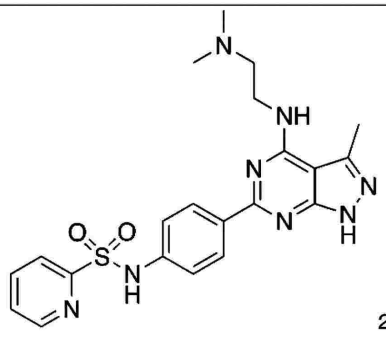
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 9	 13
 10	 14
 11	 15
 12	 16

【０７８８】

【表１－３】

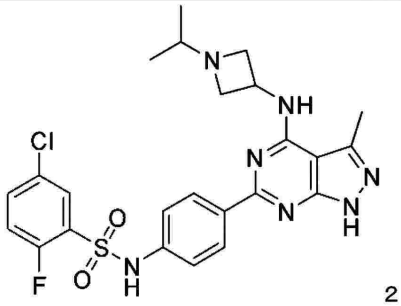
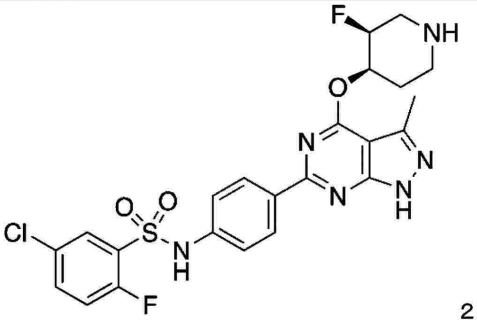
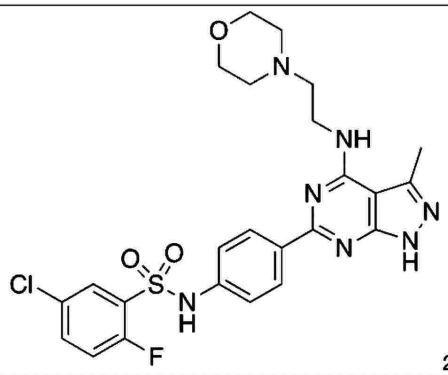
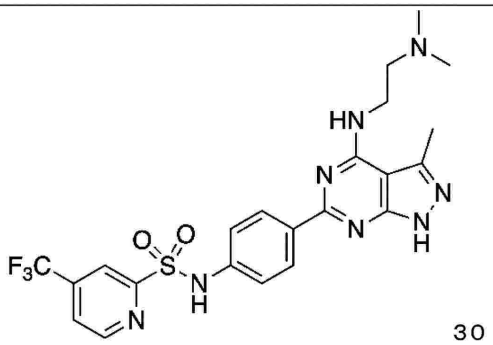
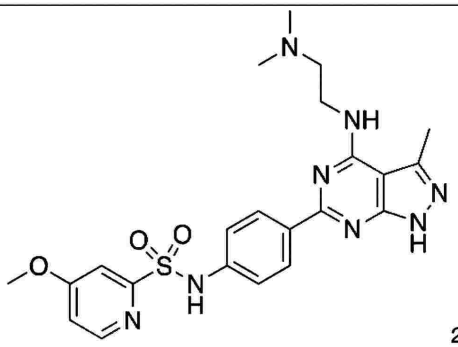
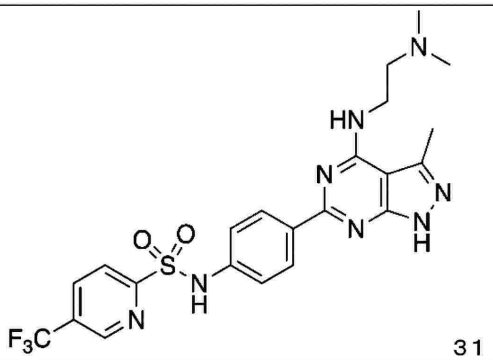
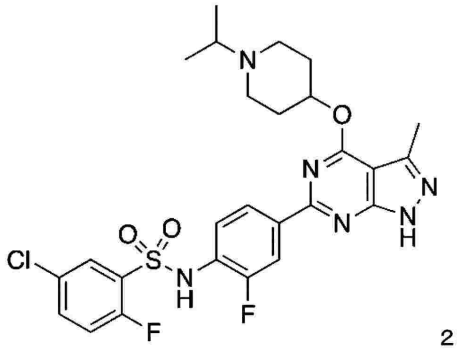
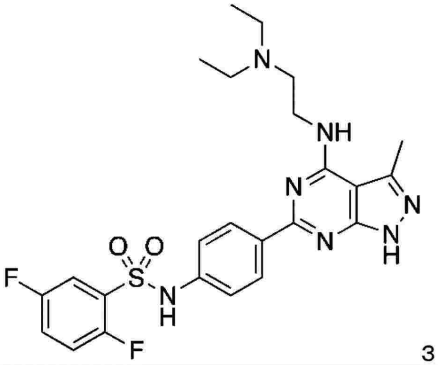
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 17	 21
 18	 22
 19	 23
 20	 24

【０７８９】

【表１－４】

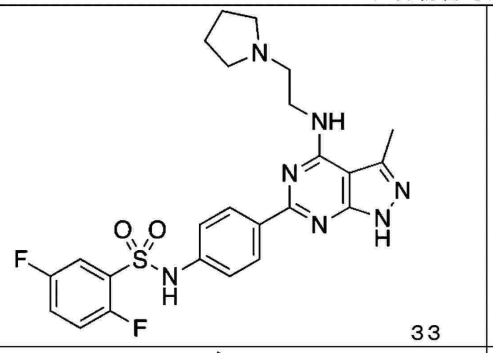
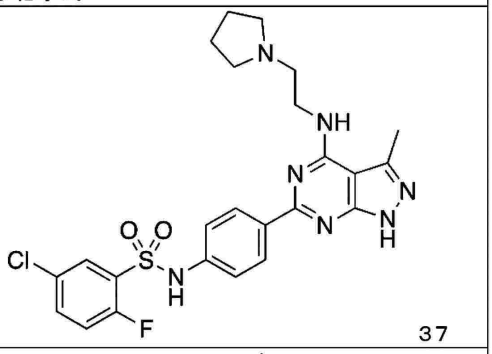
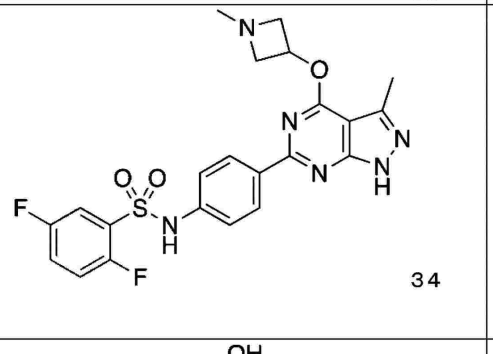
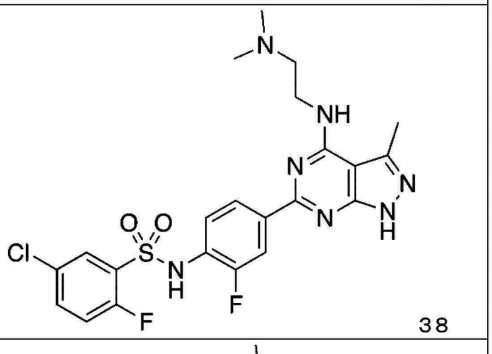
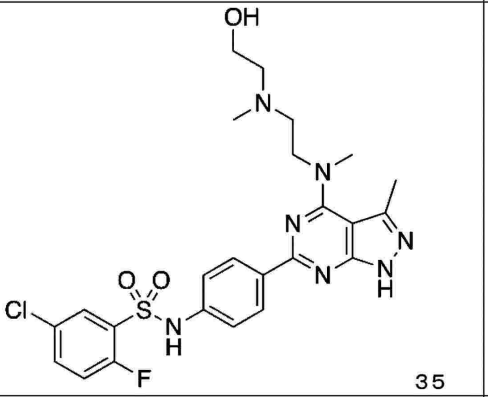
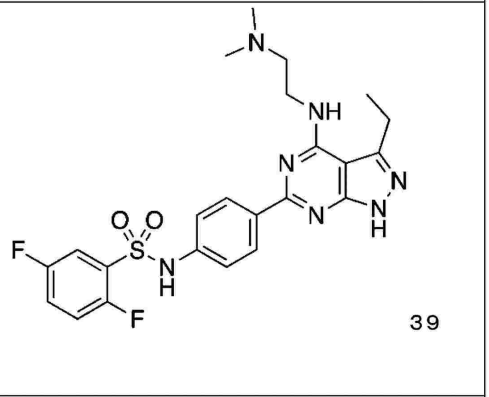
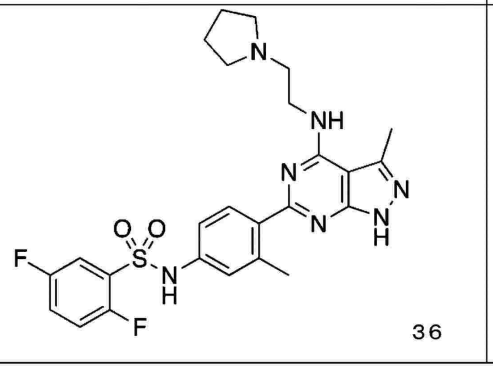
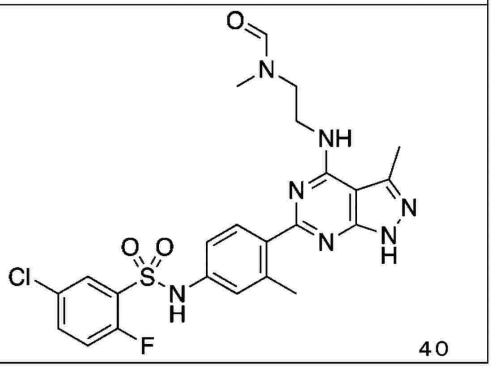
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 25	 29
 26	 30
 27	 31
 28	 32

【０７９０】

【表１－５】

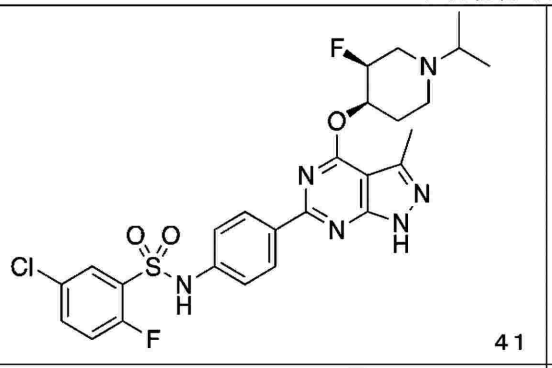
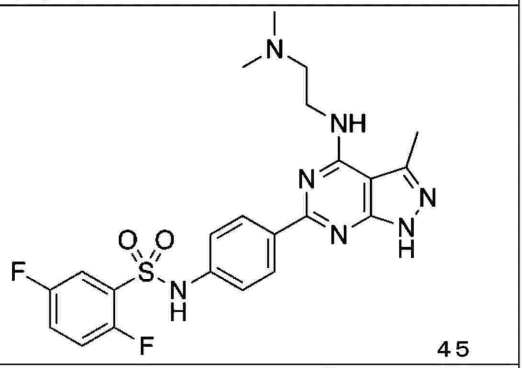
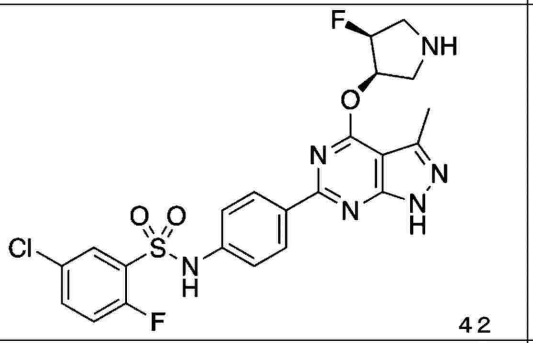
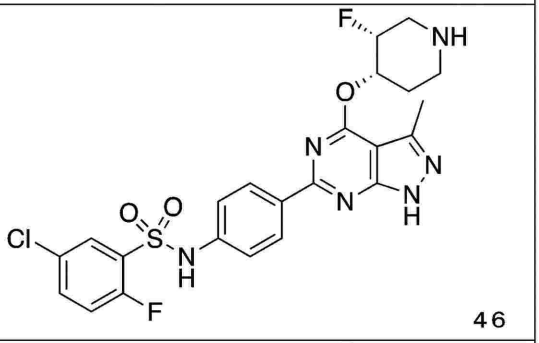
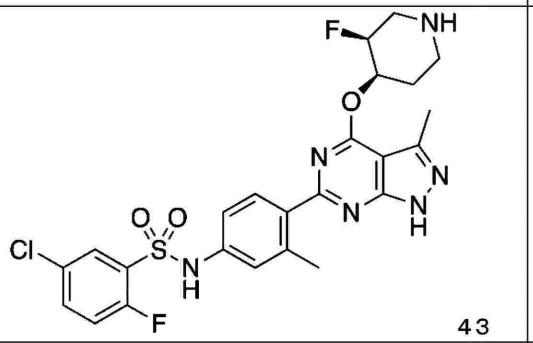
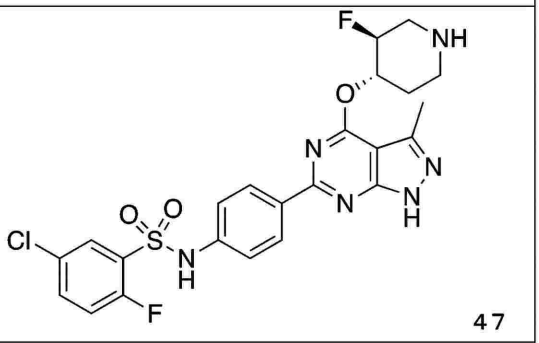
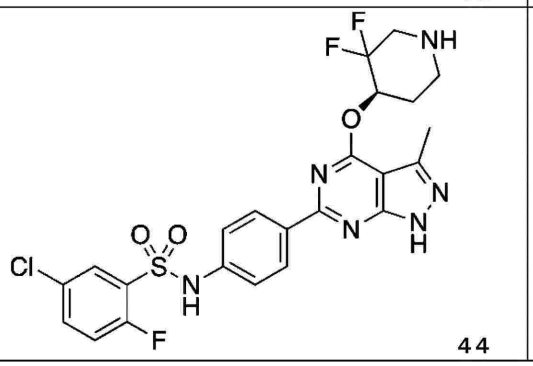
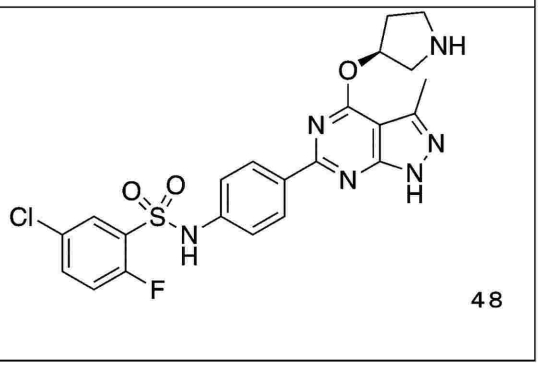
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 33	 37
 34	 38
 35	 39
 36	 40

【０７９１】

【表１－６】

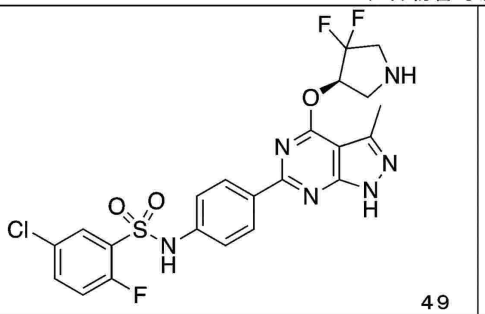
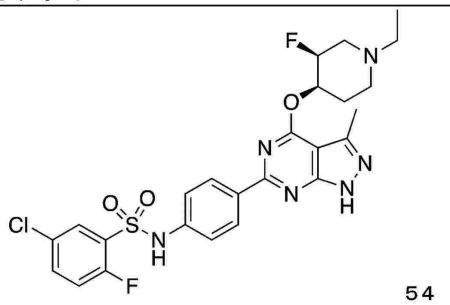
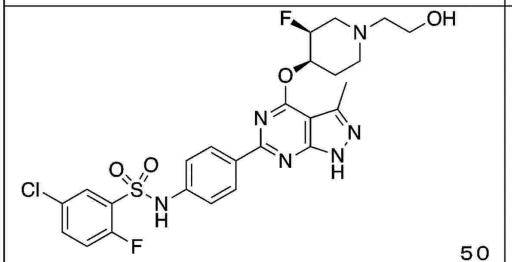
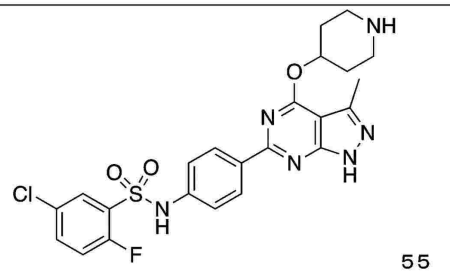
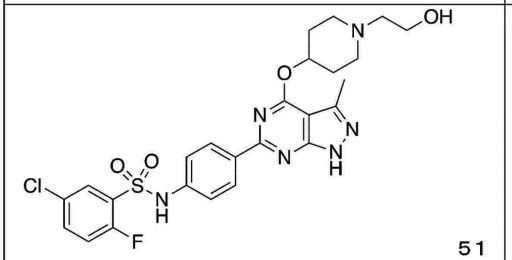
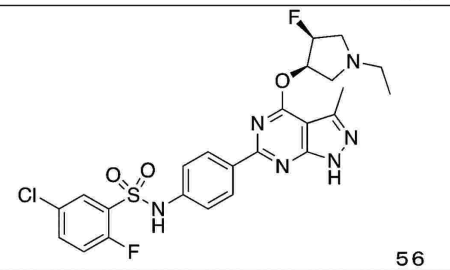
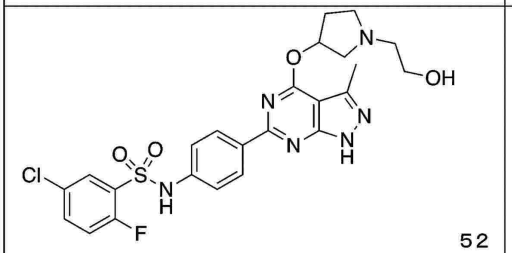
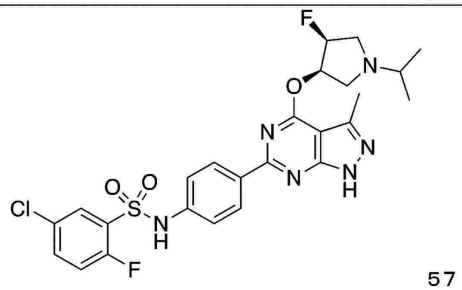
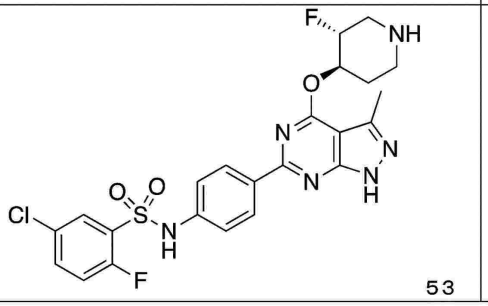
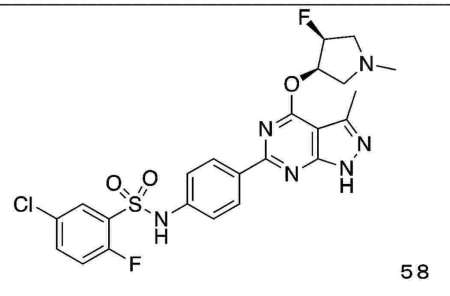
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 41	 45
 42	 46
 43	 47
 44	 48

【０７９２】

【表１－７】

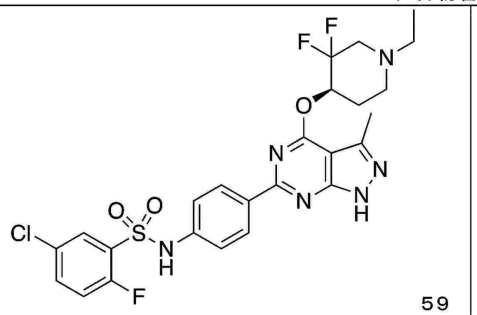
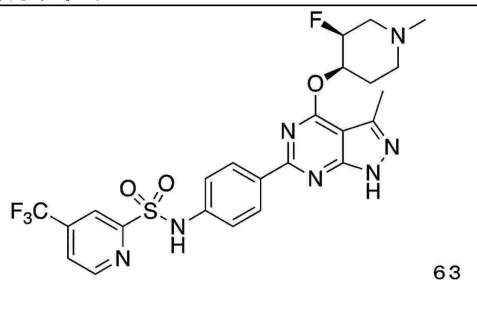
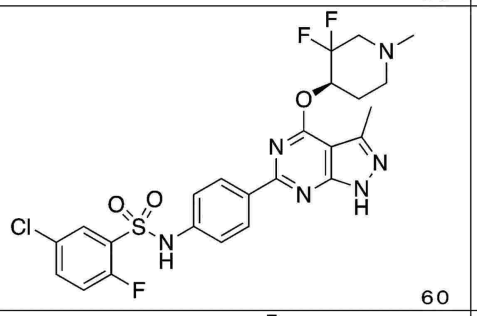
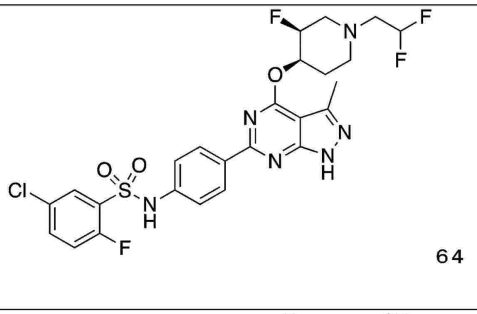
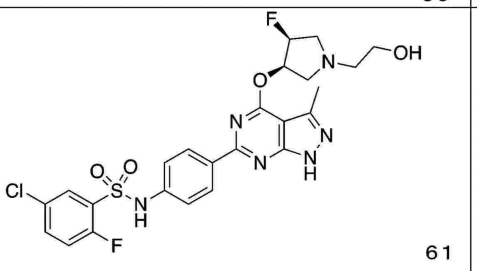
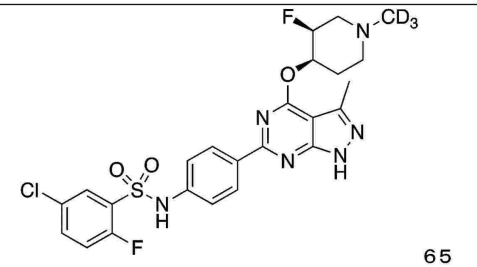
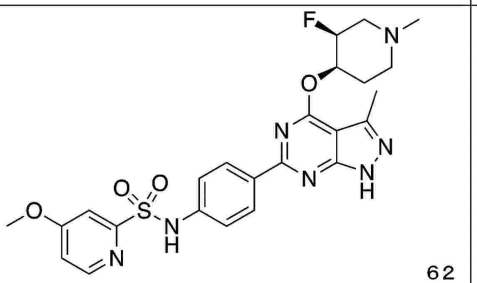
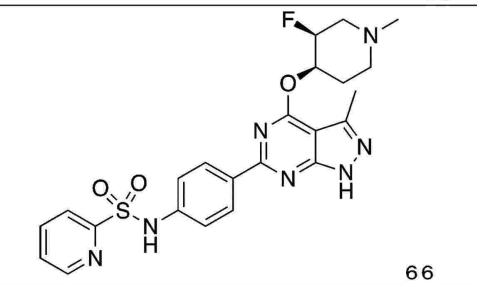
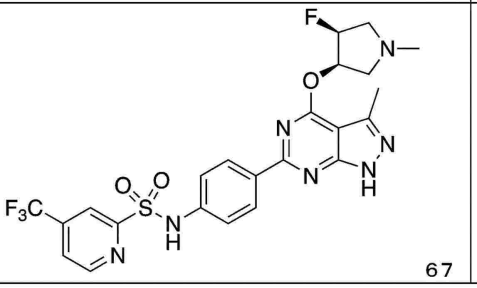
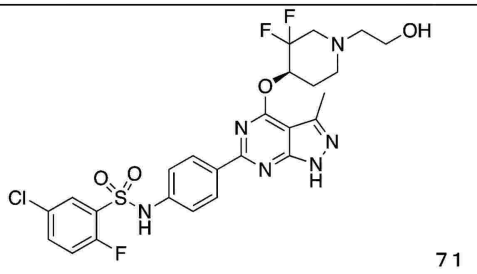
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 49	 54
 50	 55
 51	 56
 52	 57
 53	 58

【０７９３】

【表１－８】

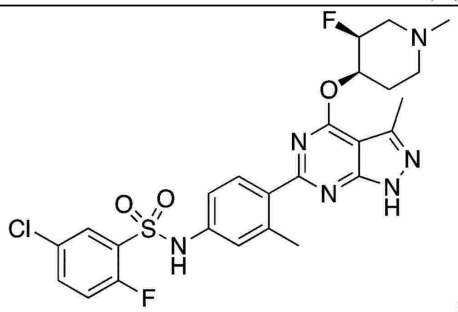
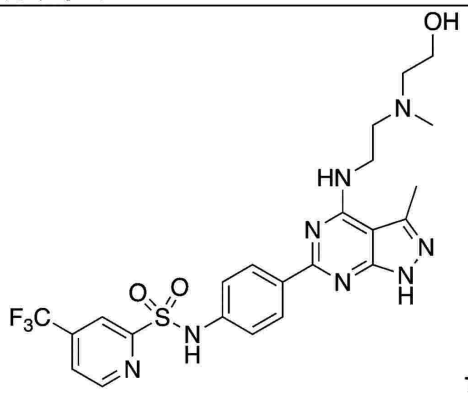
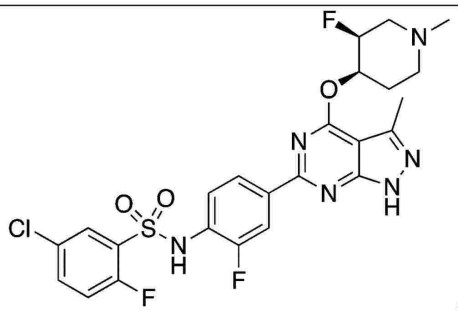
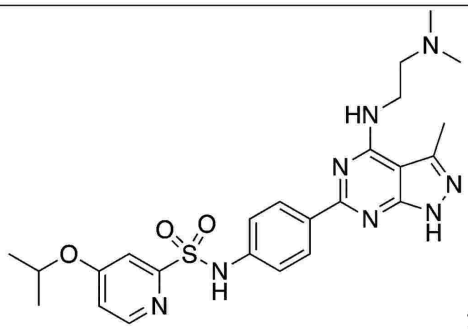
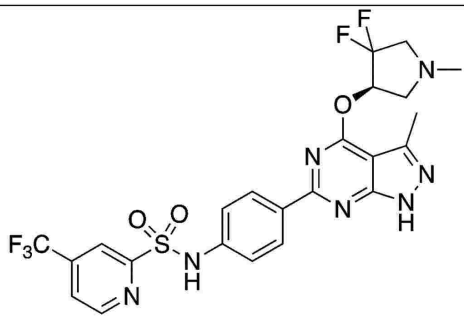
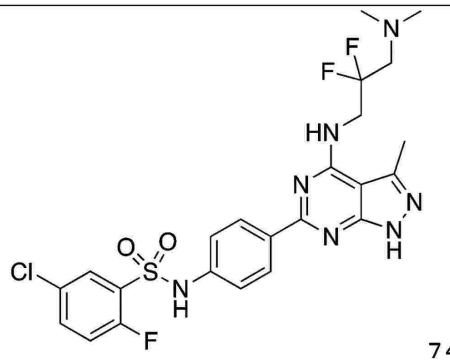
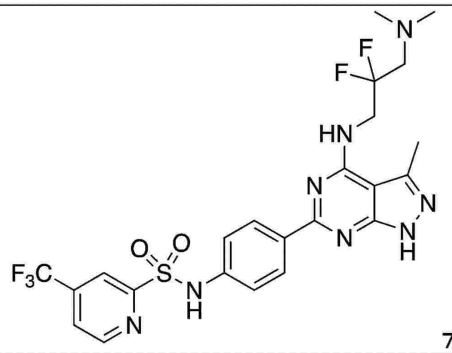
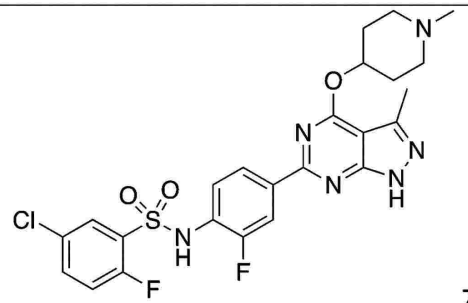
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 59	 63
 60	 64
 61	 65
 62	 66
 67	 71

【０７９４】

【表１－９】

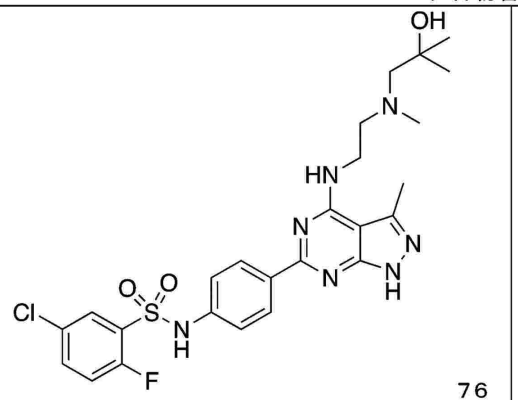
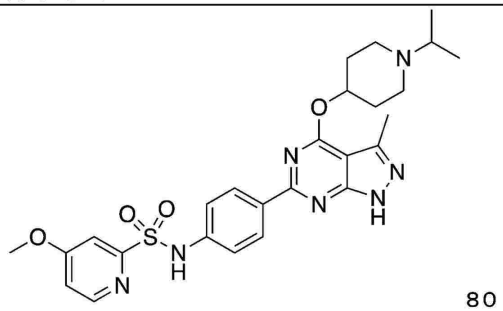
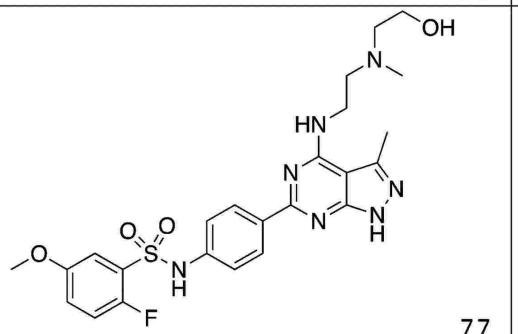
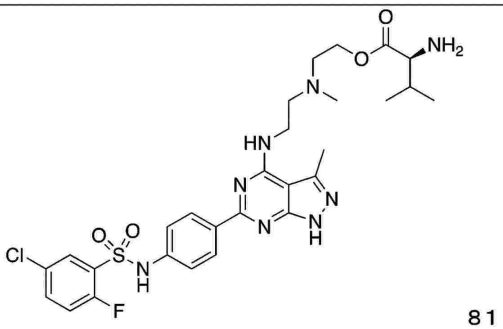
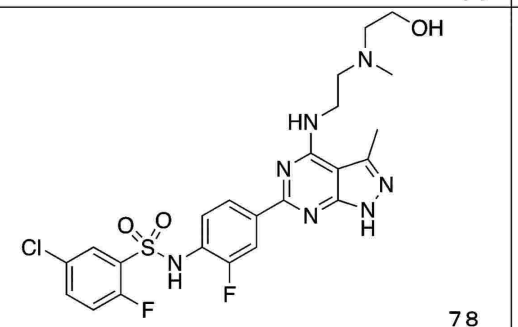
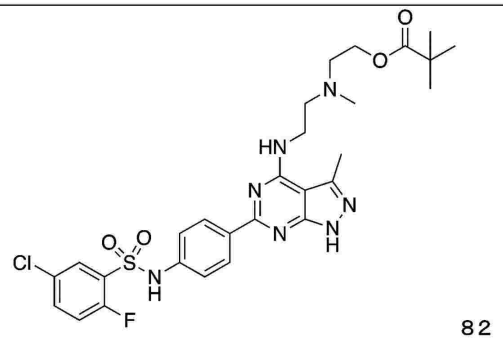
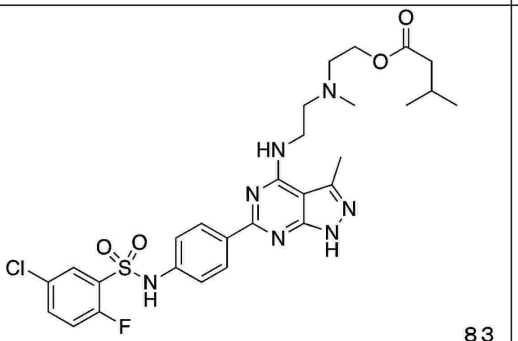
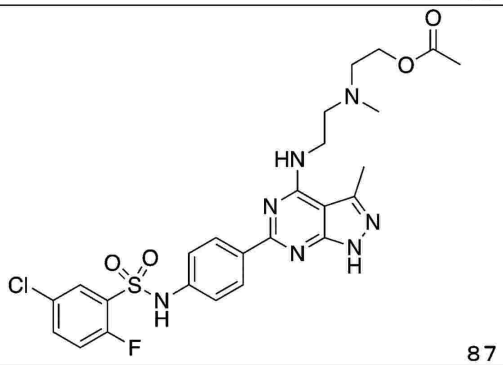
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 68	 72
 69	 73
 70	 74
 75	 79

【０７９５】

【表１－１０】

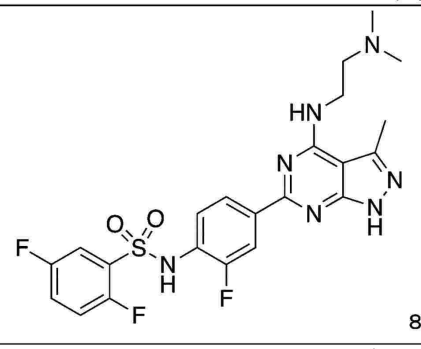
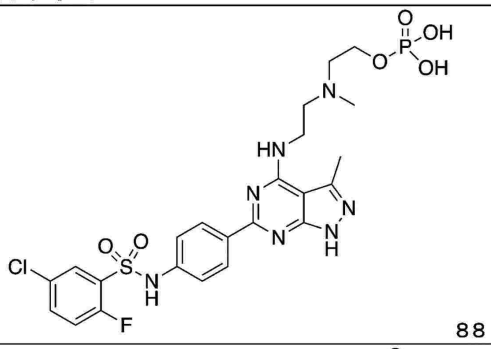
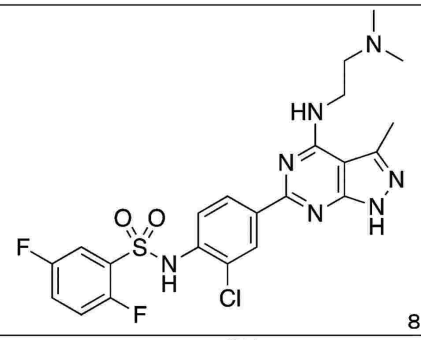
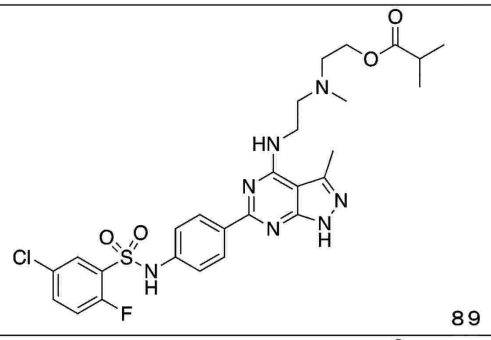
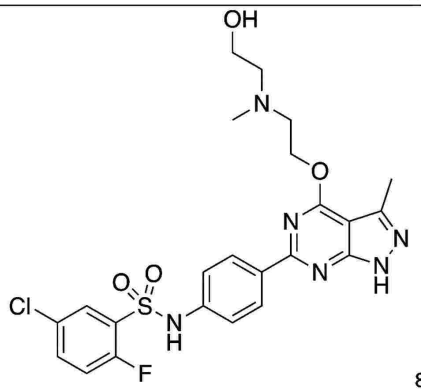
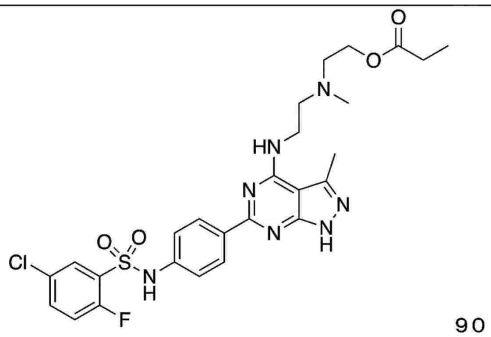
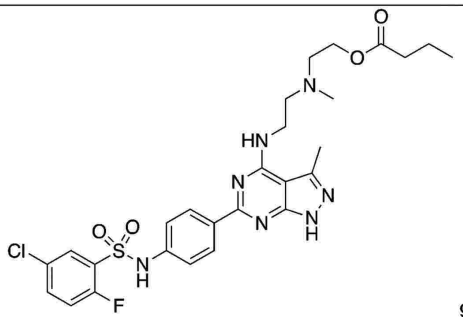
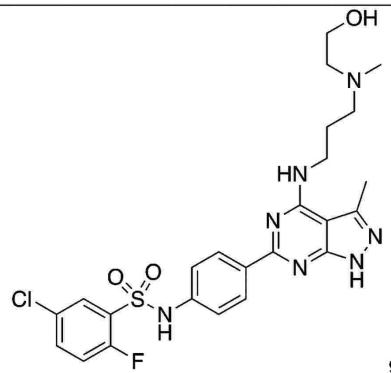
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 76	 80
 77	 81
 78	 82
 83	 87

【０７９６】

【表１－１１】

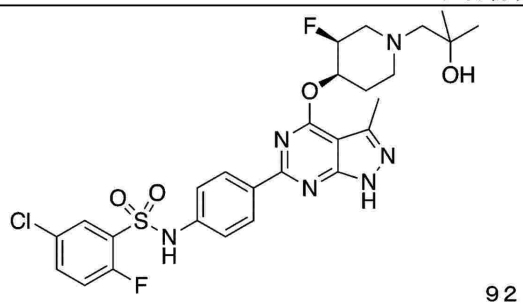
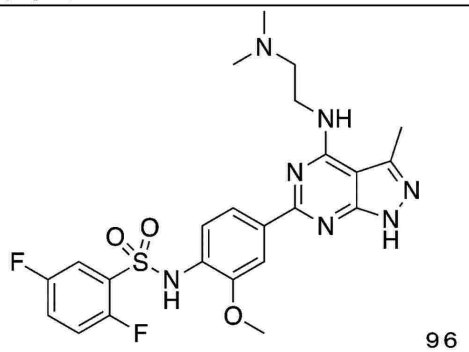
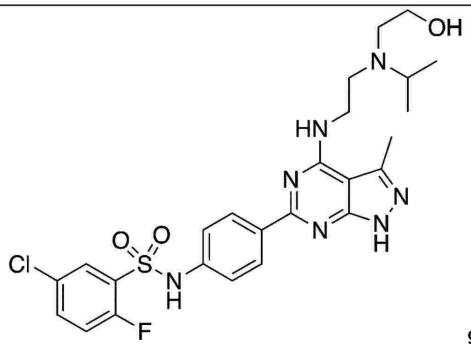
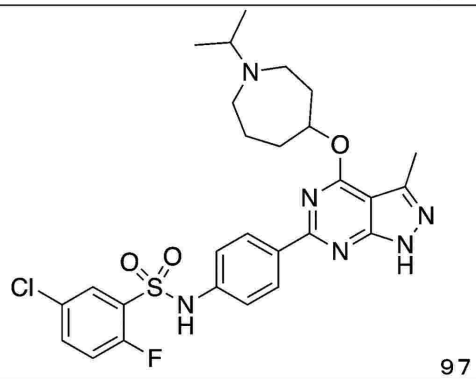
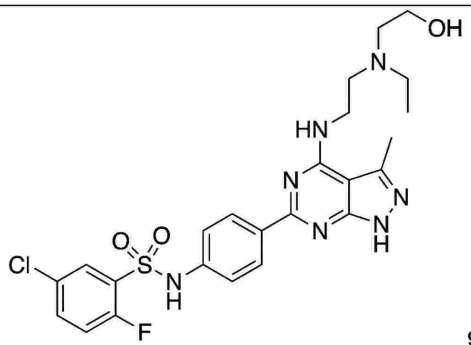
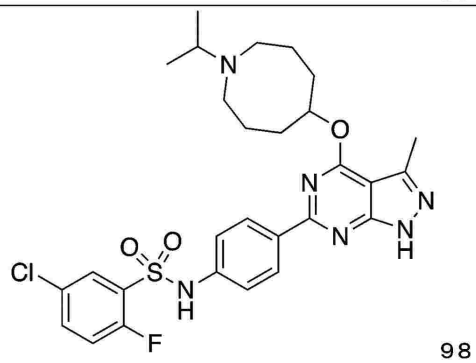
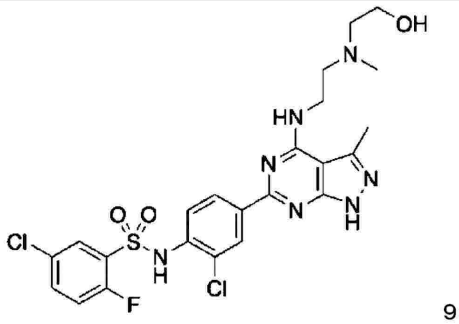
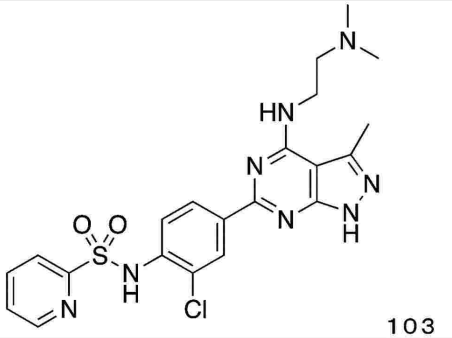
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 84	 88
 85	 89
 86	 90
 91	 95

【０７９７】

【表１－１２】

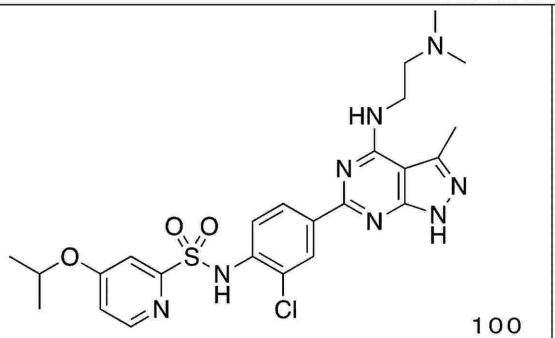
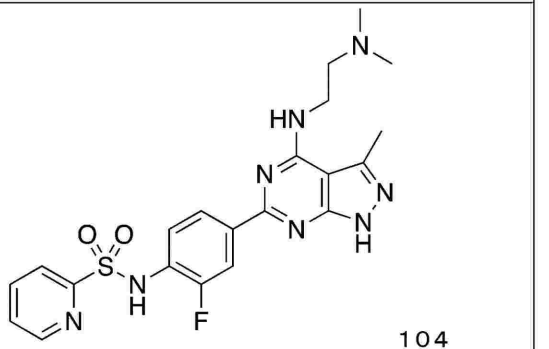
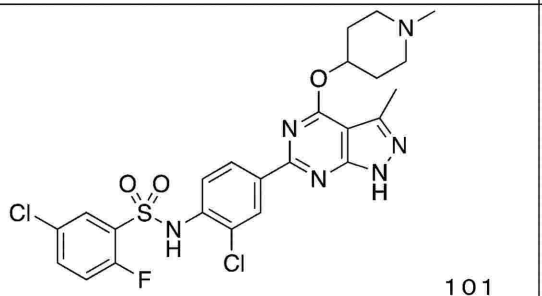
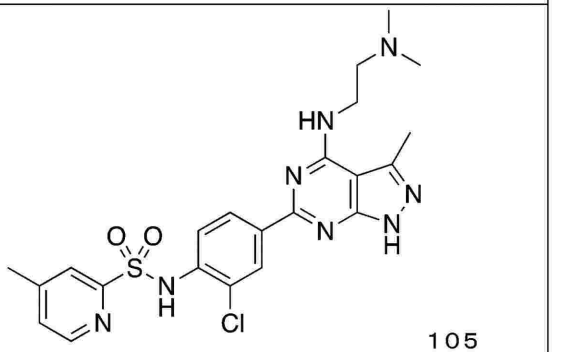
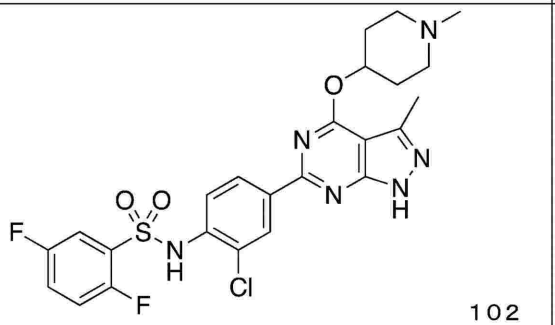
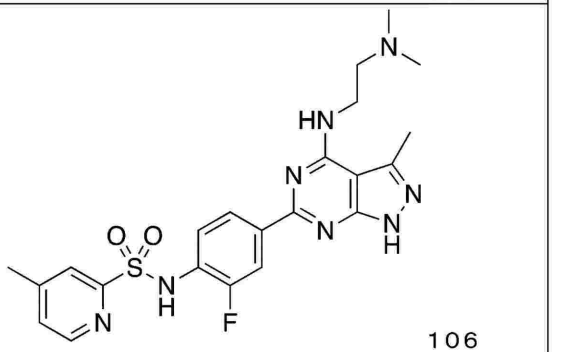
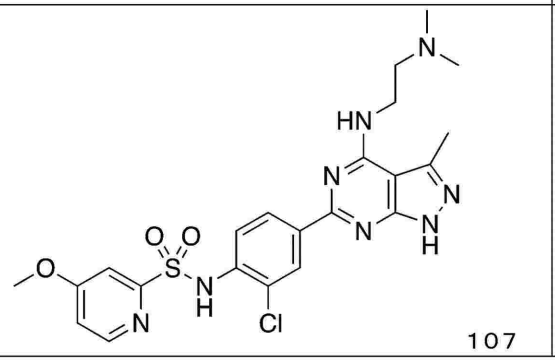
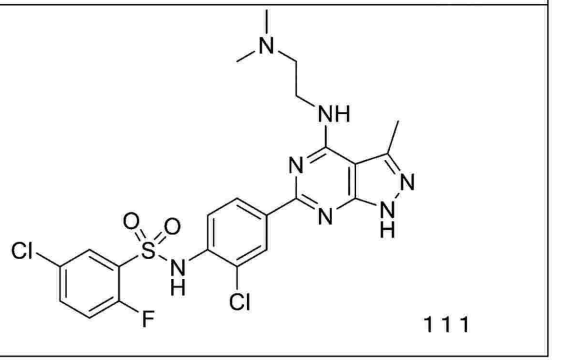
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 92	 96
 93	 97
 94	 98
 99	 103

【０７９８】

【表１－１３】

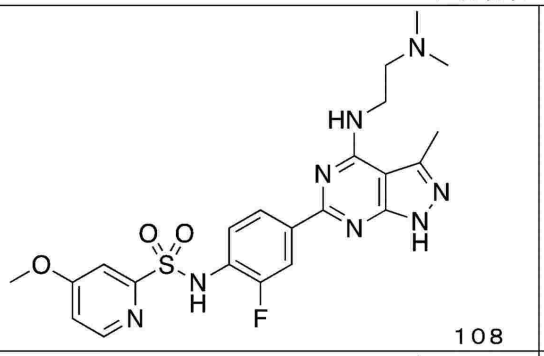
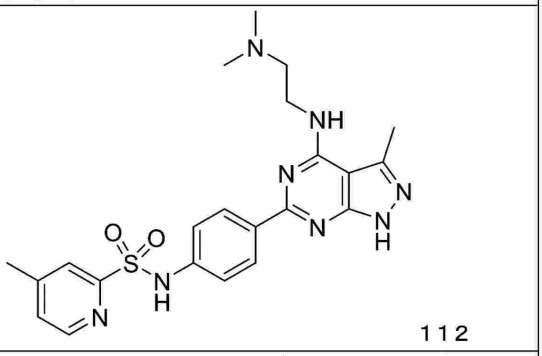
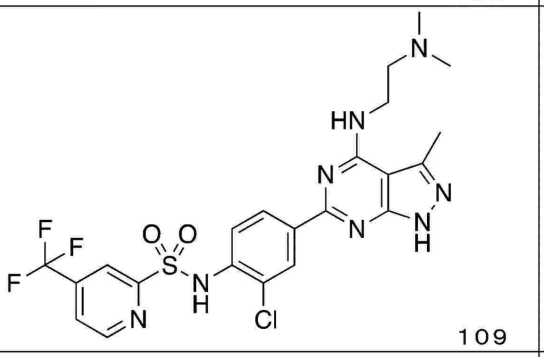
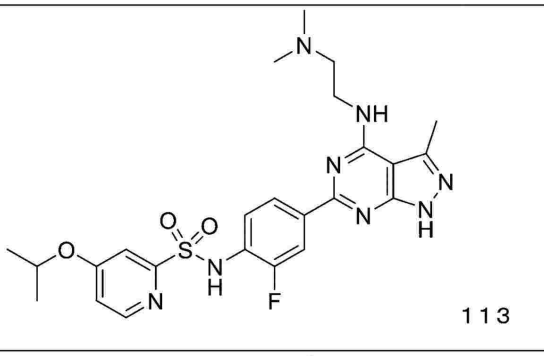
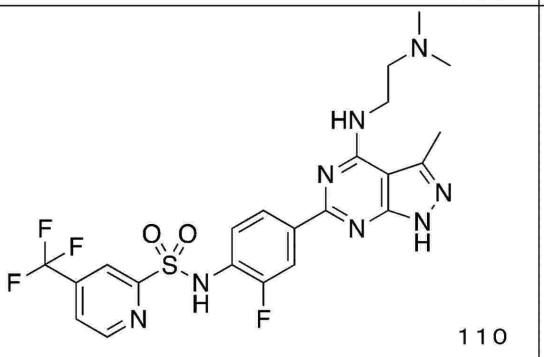
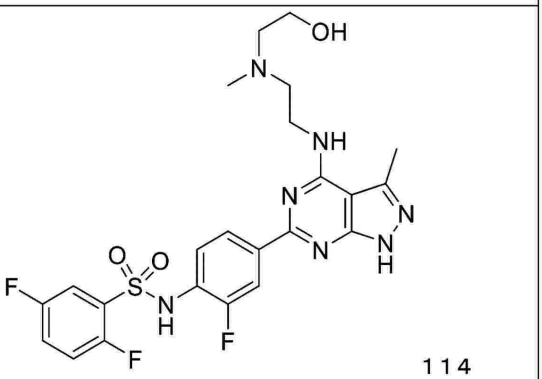
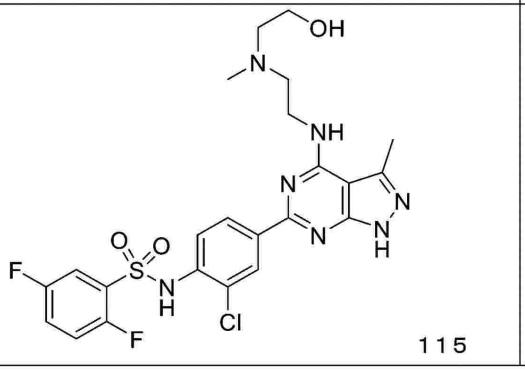
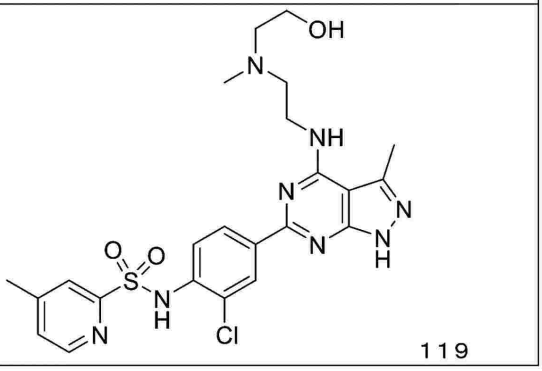
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 100	 104
 101	 105
 102	 106
 107	 111

【０７９９】

【表１－１４】

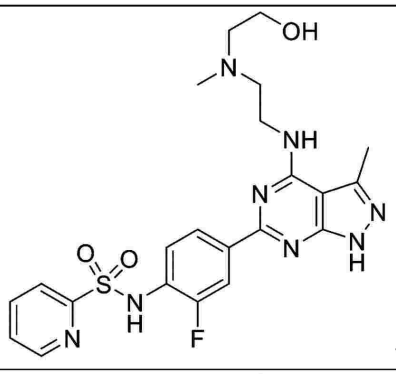
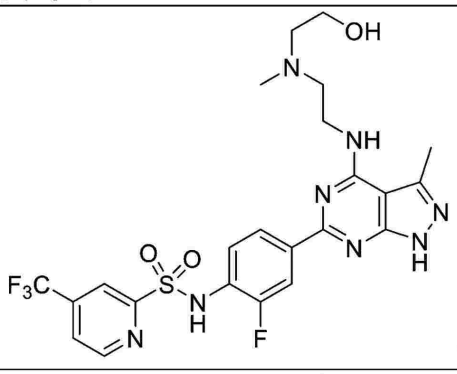
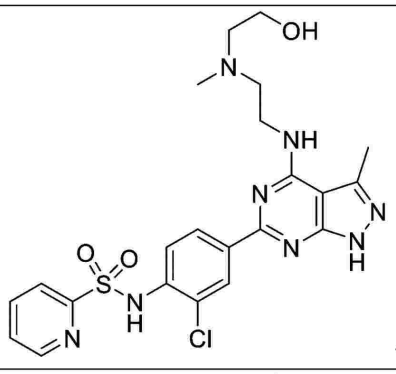
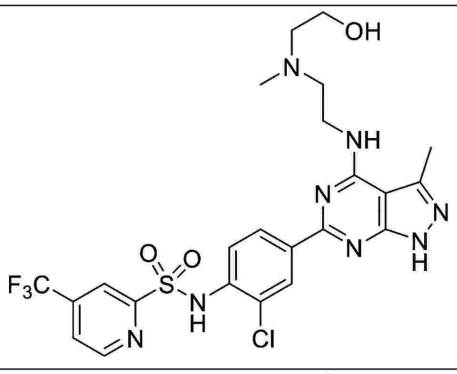
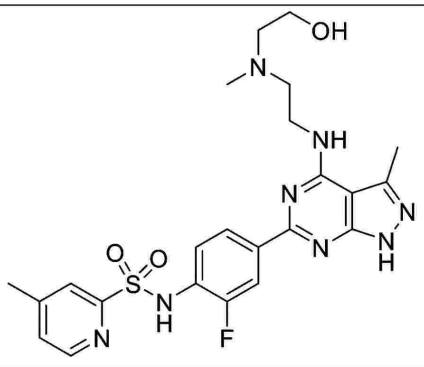
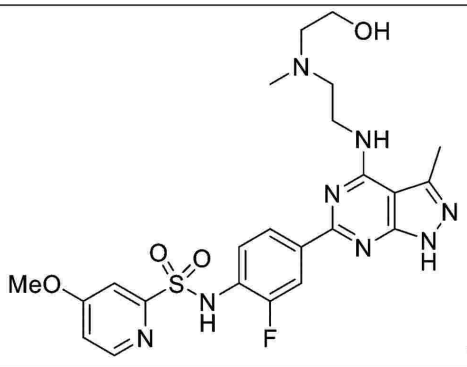
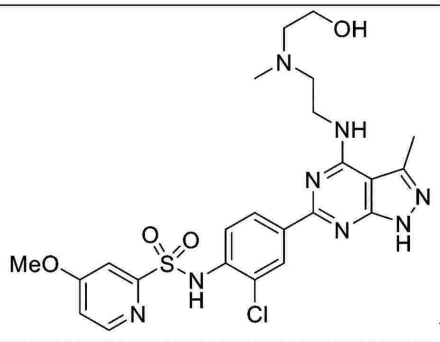
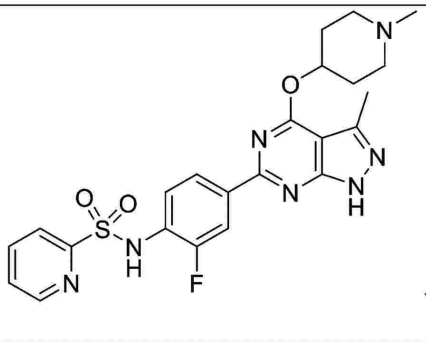
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 108	 112
 109	 113
 110	 114
 115	 119

【０８００】

【表１－１５】

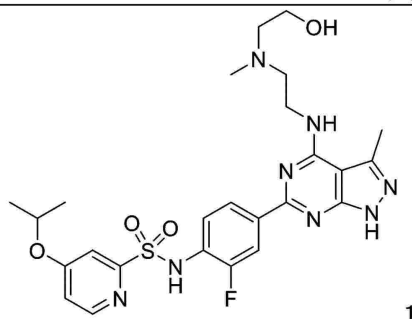
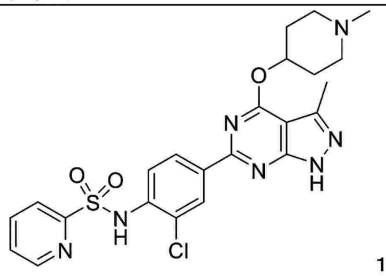
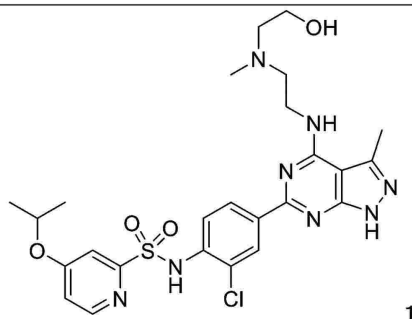
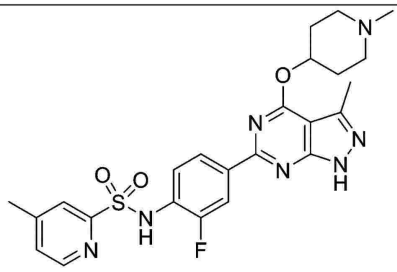
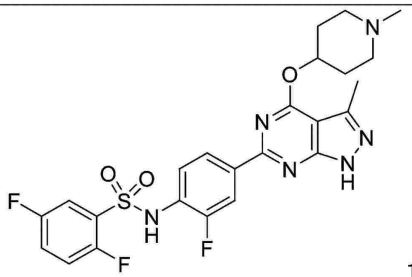
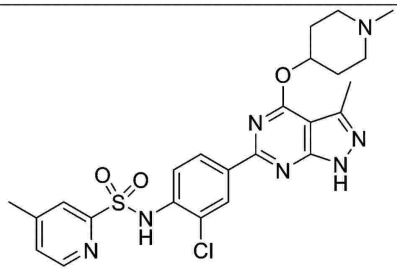
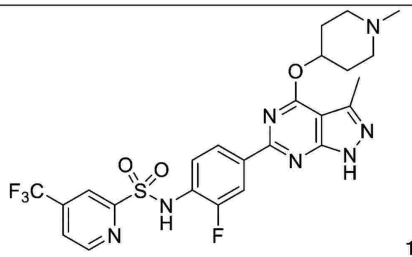
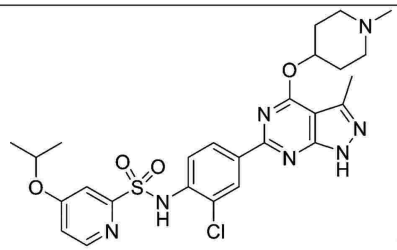
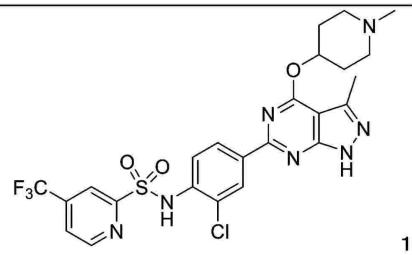
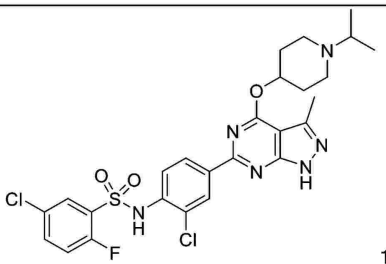
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 116	 120
 117	 121
 118	 122
 123	 127

【０８０１】

【表１－１６】

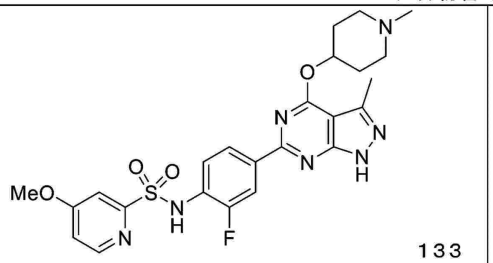
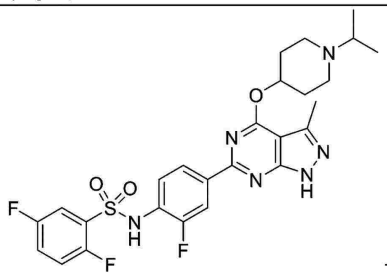
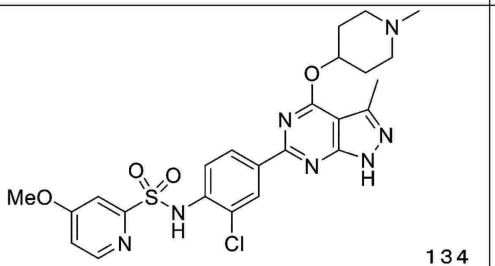
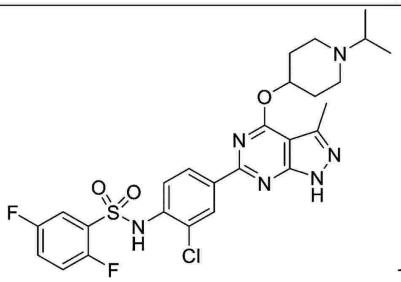
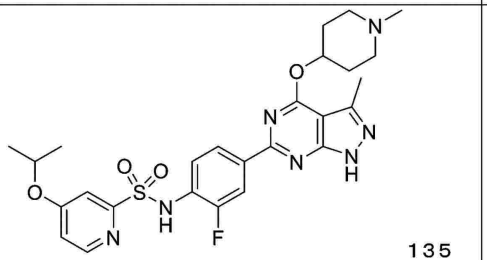
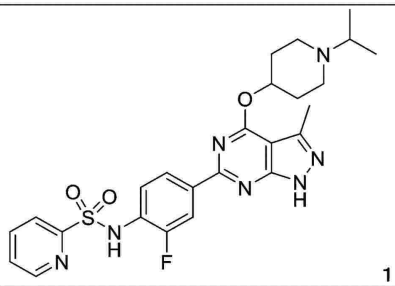
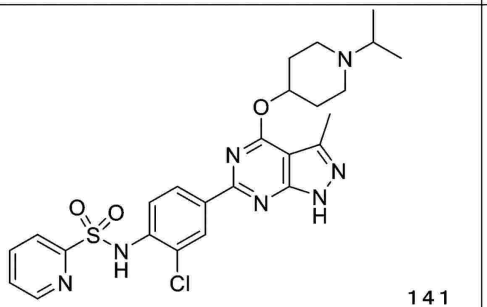
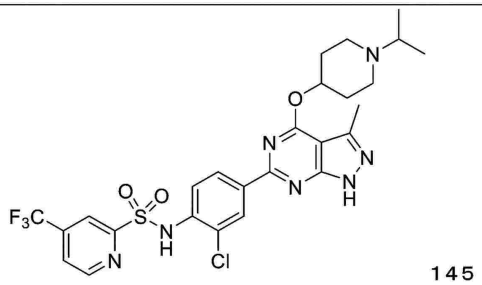
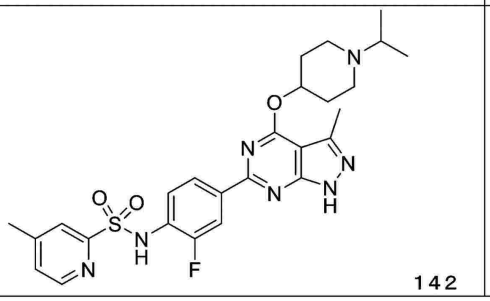
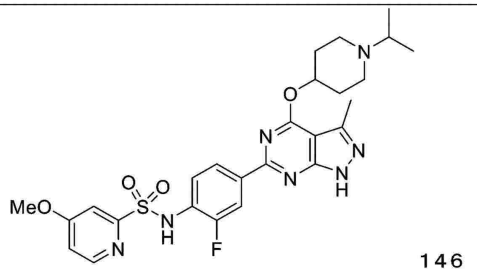
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 124	 128
 125	 129
 126	 130
 131	 136
 132	 137

【０８０２】

【表１－１７】

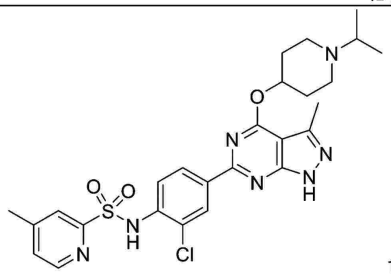
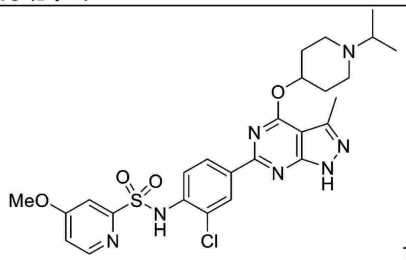
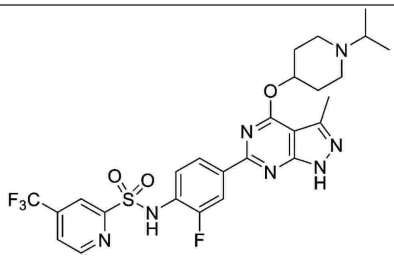
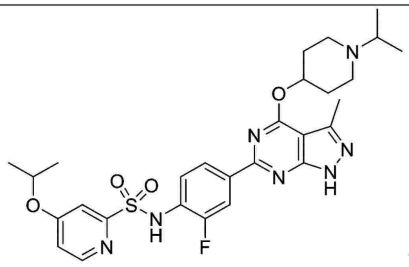
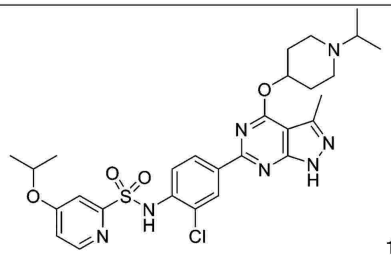
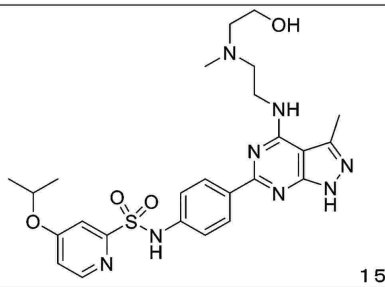
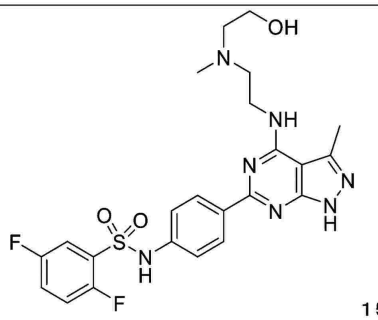
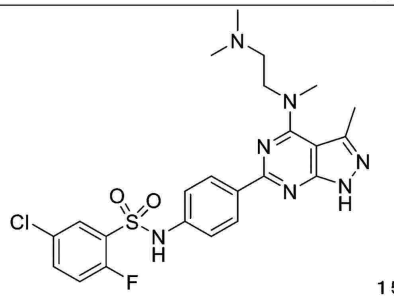
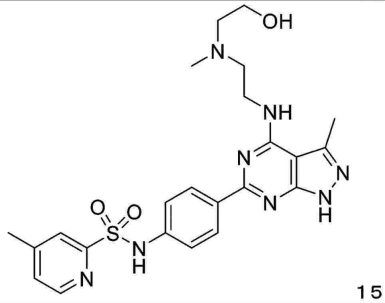
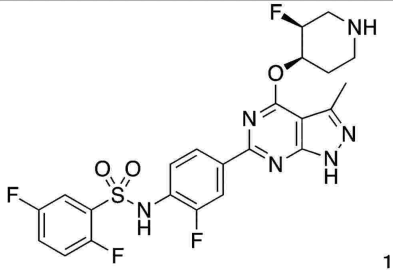
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 133	 138
 134	 139
 135	 140
 141	 145
 142	 146

【０８０３】

【表１－１８】

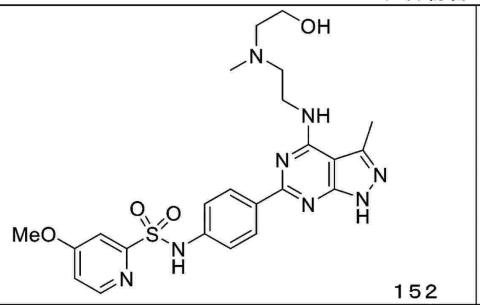
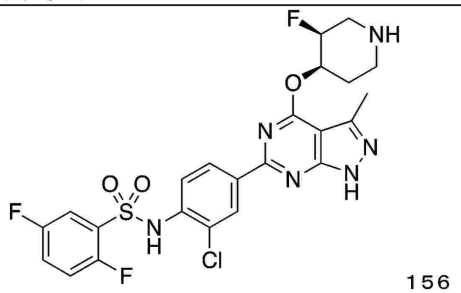
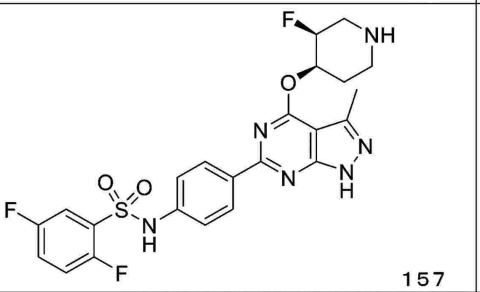
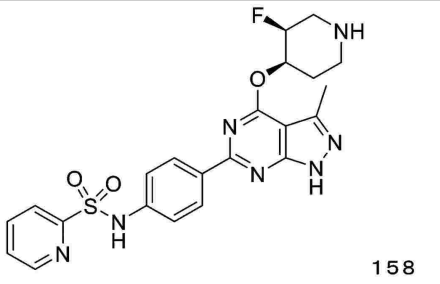
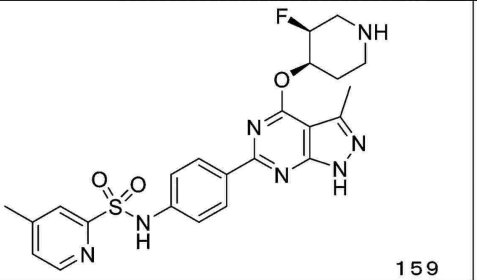
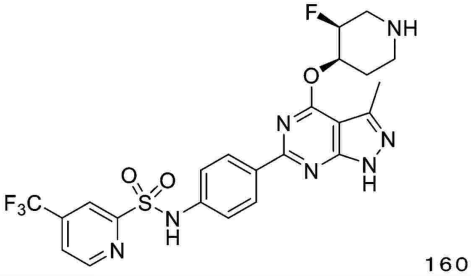
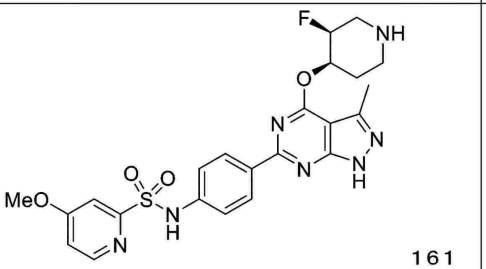
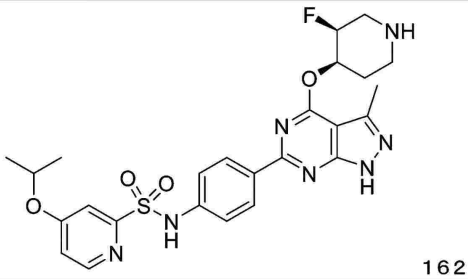
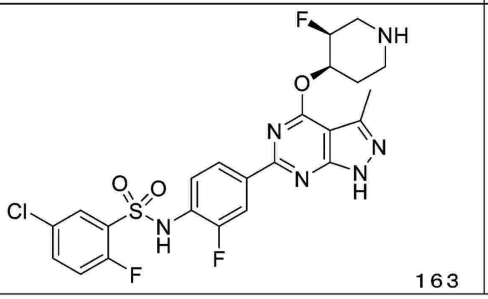
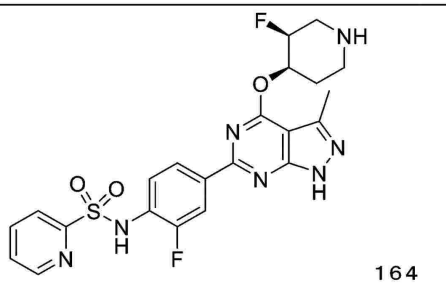
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 143	 147
 144	 148
 149	 153
 150	 154
 151	 155

【０８０４】

【表１－１９】

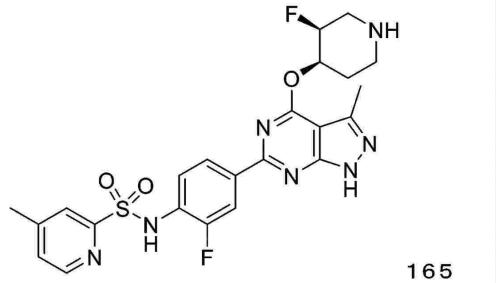
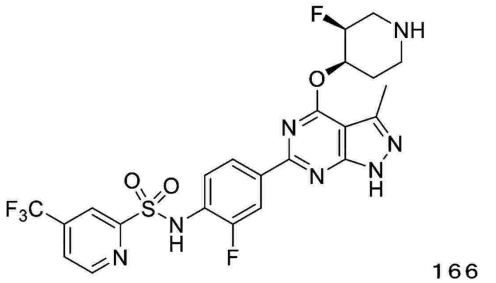
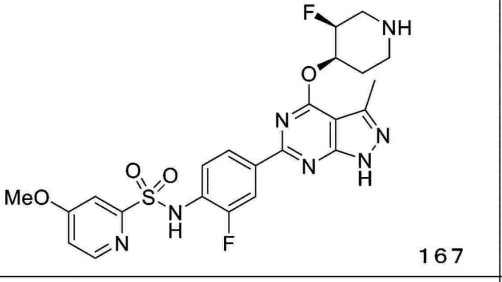
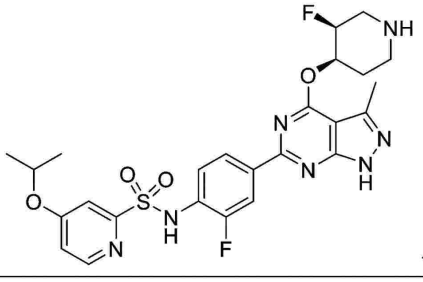
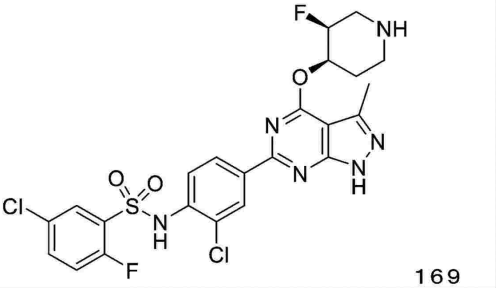
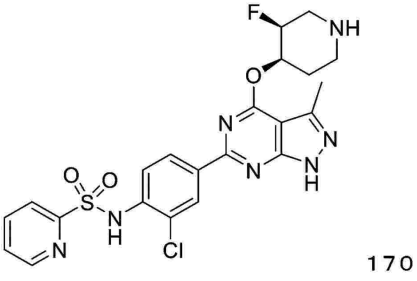
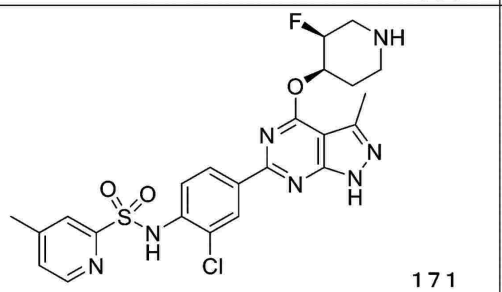
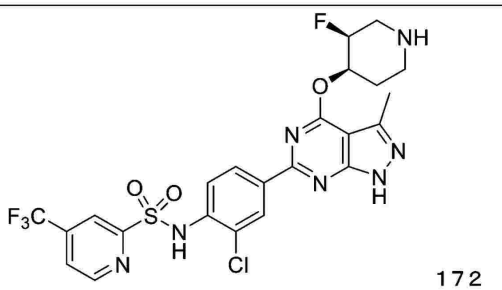
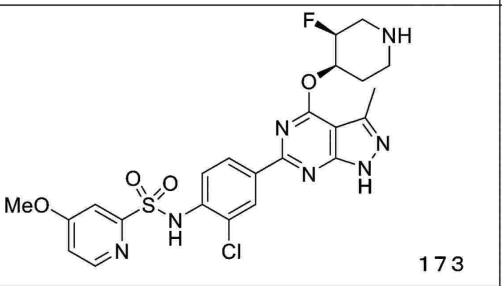
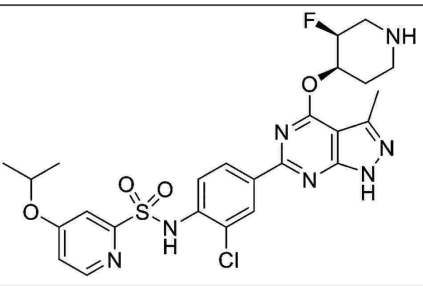
（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 152	 156
 157	 158
 159	 160
 161	 162
 163	 164

【０８０５】

【表１－２０】

（表Ａの続き）

化合物番号及び化学式	
 165	 166
 167	 168
 169	 170
 171	 172
 173	 174

【０８０６】

生物学的活性

●ＳＧＫ１アッセイ

合成された化合物がＳＧＫ－１を阻害する能力を、単離されたＳＧＫ１酵素がＡＴＰから標識基質ペプチド中のセリン／スレオニン残基へのリン酸の転移を触媒する能力に対するそれらの効果を決定することによる酵素アッセイにおいて、及びＮａｎｏＢＲＥＴ標的結合アッセイキットを用いることによる細胞アッセイにおいて評価した。

【０８０７】

酵素活性アッセイ。化合物は、単離された酵素によるＡＴＰからフルオレセイン標識基

質ペプチド、ＦＬＰｅｐｔｉｄｅ ６のセリン／スレオニン残基へのリン酸の転移を阻害する化合物の能力を測定することによって、ＳＧＫ－１活性について試験された（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、米国、ウォルサム、カタログ番号：７６０３５０）。酵素反応は、１５μＬの１０ｍＭｍｇＣｌ２、０．０１０％ Ｂｒｉｊ－３５、２ｍＭ ＤＴＴ、０．０５％ ＢＳＡ、１ｍＭ ＥＧＴＡ、５０ｍＭ ＨＥＰＥ（ｐＨ７．５）及び０．６６５ｎＭ ＳＧＫを含有する溶液１を、５μＬの１０ｍＭｍｇＣｌ２、０．０１０％ Ｂｒｉｊ３５、２ｍＭ ＤＴＴ、０．０５％ ＢＳＡ、１ｍＭ ＥＧＴＡ、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、６μＭ ＦＬＰｅｐｔｉｄｅ及び８０μＭ ＡＴＰを含有する溶液２に添加することによって開始した。プレートを室温で９０分間インキュベートした後、７５μＬの停止緩衝液（０．５Ｍ ＥＤＴＡを含む）を添加して反応を停止させる。ＥＺリーダーを用いてサンプルを分析した。化合物用量応答を決定するために、ＤＭＳＯ中で調製した化合物のストック溶液を希釈し、最終濃度１０μＭから始めて二連で行う１０点、三倍希釈系列で試験した。

【０８０８】

細胞酵素活性アッセイ。細胞性ＳＧＫ１キナーゼ活性は、ＳＧＫ１ ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）標的結合（ＴＥ）細胞内キナーゼアッセイキットを用いて測定する。ＢＲＥＴ法は、ルシフェラーゼ結合標的タンパク質と蛍光標識トレーサー分子との空間的近接に依存する光学シグナルの放出に依存する。したがって、競合阻害剤によるトレーサーの置換は、見かけのＢＲＥＴシグナルを減少させる。ダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）中で培養したＨＥＫ２９３細胞に、９ｕｇ／ｍＬのキャリアＤＮＡ及び１ｕｇ／ｍＬのＳＧＫ１～ＮａｎｏＬｕｃ融合ベクターをトランスフェクトし、リプリド（ｌｉｐｌｉｄ）：を混合した：ＤＮＡ複合体を１：２０（ｖ：ｖ）の細胞懸濁液と混合した。トランスフェクトした細胞を９６ウェルプレートに２０００細胞／１００μＬ／ウェルで播種し、一晩インキュベートした。一晩インキュベートした後、ウェル当たり５μＬの２０×ＮａｎｏＢＲＥＴトレーサーを添加した後（最終０．５ｕＭ）、ウェル当たり１０μＬの１０×ｃｐｄ溶液を添加し、３７℃、５％CO_2で２時間インキュベートした。次いで、５０μＬの３×完全基質溶液をウェルごとに添加し、発光シグナルを、Ｓｙｎｅｒｇｙ ４プレートリーダーを使用して室温で１５～３０分の平衡化後に読み取った。

【０８０９】

【表２－１】

表Ｂ．ＳＧＫ－１活性の阻害についてのＩＣ$_{50}$値

化合物番号	SGK1（IC50 nM）［20μM ATP］	全細胞SGK1（IC50 nM）
1	1042	
2	376	
3	511	
4	3050	
5	2071	
6	689	
7	67.4	
8	1.64	
9	0.73	7
10	1.61	
11	2.41	
12	16.9	
13	11.7	
14	4065	
15	8.66	
16	398	
17	1.80	195
18	1.35	193.9
19	17.5	6792
20	52.7	＞10000
21	68.8	＞10000
22	0.272	113.5
23	21.7	7290
24	3.7	1446
25	1.7	108
26	3.9	185
27	1.2	88
28	1.32	5.15
29	0.595	3
30	2.05	278
31		4015
32	9.46	629
33	5.75	255
34	2.47	44
35		151
36		＞10000
37		119
38	＜0.508	20.5
39		279
40		2275
41		50
42	1.08	16
43		19
44		11
45	1.47	90.2
46	2.44	31
47	5.97	31
48	1.82	75
49	8.68	76

【０８１０】

【表２－２】

（表Ｂの続き）

化合物番号	SGK1（IC50 nM）[20μM ATP]	全細胞SGK1（IC50 nM）
50	3.04	5
51		15
52		58
53	2.96	11
54		62
55		76
56	5.43	25
57		71
58	6.12	42
59		233
60		55
61		47
62		36
63	5.97	141
64		233
65		22
66	3.830	239
67		116
68	1.268	52
69	1.391	11
70		585
71	1556	
72	＞10000	
73	0.631	92
74	349	
75	5890	
77		256
78	1.044	181
79	3.061	15
80	1.232	34
84	＜0.508	89
85	0.6	52
86	1.600	86
92		238
93		387
94		250
95		627
96	1.087	85
154	0.98	65
155		34
156		21

【０８１１】

●溶解性

ＦｅＳＳＩＦ緩衝液を調製するための緩衝液は、４．０４０ｇのＮａＯＨ、８．６５０ｇの氷酢酸及び１１．８７４ｇのＮａＣｌを約９００ｍＬの超純水に溶解し、１Ｎ　ＮａＯＨ又は１Ｎ　ＨＣｌを用いて、溶液のｐＨを５．０に調整した。次いで、室温で、この溶液を超純水で１０００ｍＬまで希釈した。１１．２００ｇのＦａＳＳＩＦ、ＦｅＳＳＩＦ及びＦａＳＳＧＦ粉末を約５００ｍＬの緩衝液に添加した。粉末が完全に溶解するまで撹拌する。次いで、室温で、溶液を１０００ｍＬまで希釈した。室温で４８時間以内及び３７℃で２４時間以内に使用可能。

【０８１２】

ストック溶液の調製

試験化合物及び対照化合物プロゲステロンの原液を、１０ｍＭの濃度でＤＭＳＯ中に調

製した。

【０８１３】

溶解度決定のための手順３０μＬの各サンプルのストック溶液（１０ｍＭ）を、その適切な９６ウェルラックに順番に入れ、９７０μＬのＦｅＳＳＩＦ又はＰＢＳ　ｐＨ　７．４を、キャップなしの溶解度サンプルプレートの各バイアルに添加した。アッセイは二連で行った。各バイアルに１本の撹拌棒を入れ、成型されたＰＴＦＥ／シリコーンプラグを用いて密封する。次いで、溶解性サンプルプレートをＥｐｐｅｎｄｏｒｆ　Ｔｈｅｒｍｏｍｉｘｅｒ　Ｃｏｍｆｏｒｔプレートシェーカーに移し、２５℃、１１００ＲＰＭで２時間振盪した。２時間で完了させた後、プラグを取り外し、大きな磁石を使用して撹拌棒を取り外し、溶解度サンプルプレートからのサンプルをフィルタープレートに移した。真空多岐管を使用して、全てのサンプルを濾過した。濾液から５μＬのアリコートを採取し、続いて５μＬのＤＭＳＯ、並びに４９０μＬのＨ２Ｏ及びアセトニトリルの混合物を添加した。希釈係数は、溶解度値及びＬＣ－ＭＳシグナル応答に従って変更した。

【０８１４】

３μＭの標準物質（ＳＴＤ）の調製１０ｍＭのＤＭＳＯＳＴＤプレートから、１５μＬを残りの空のプレートに移し、次いで４８５μＬのＤＭＳＯをそのプレートに添加して、ＳＴＤ濃度を３００μＭとした。３００μＭのＤＭＳＯ　ＳＴＤプレートから、５μＬのＤＭＳＯ　ＳＴＤを残りの空のプレートに移し、次いで５μＬのＦｅＳＳＩＦ又はＰＢＳ　ｐＨ　７．４及び４９０μＬのＨ２Ｏとアセトニトリルの混合物をそのプレートに添加して、ＳＴＤの最終濃度を３μＭとした。標準サンプルの濃度をＬＣ－ＭＳシグナル応答に従って変化させた。

【０８１５】

サンプル分析の手順プレートをウェルプレートオートサンプラーに入れた。サンプルをＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析（ＬＣ系：Ｓｈｉｍａｄｚｕ、ＭＳ分析：ＥＳＩインターフェイスを有するＡＢ　Ｉｎｃ（カナダ）製のＴｒｉｐｌｅ　ＱｕａｄＴＭ　５５００機器、方法：温度４０°Ｃ、注入量：１μＬ又は２μＬ、カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　Ｈｓｓ　Ｔ３　２．５μｍ（２．１×５０ｍｍ）カラムＸＰ、移動相：水中０．１％ギ酸（Ａ）、及びアセトニトリル中０．１％ギ酸（Ｂ）、並びに溶出速度：１．０ｍＬ／分）によって評価した。

【０８１６】

データ解析全ての計算は、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを用いて行った。質量スペクトルピーク同定及び定量と組み合わせたＬＣを使用して、濾液を分析し、既知濃度の標準に対して定量した。試験化合物及び対照化合物の溶解度値を以下のように計算した。

【０８１７】

【数１】

$$[\text{サンプル}] = \frac{\text{面積}_{\text{サンプル}} \times INJVOL_{\text{標準}} \times DF_{\text{サンプル}} \times [STD]}{\text{面積}_{\text{標準}} \times INJVOL_{\text{サンプル}}}$$

指定された限界内にない化合物の値は拒絶し、実験を繰り返した。

【０８１８】

【表３】

表Ｃ．化合物の溶解性

化合物番号	溶解度PBS pH 7.4（μM）	溶解度FeSSiF（μM）
1	290	279
2	59.1	291
3	19	325
4	293	17.6
5	40	315
6	299	258
7	23	324
8	0.23	91
9	8.5	289
12	2.5	33
13	<0.12	5.81
15	282	289
17	1.12	202
18	52	268
19	37	297
20	82	277
21	2.26	302
22	8.37	289
23	13.7	274
24	278	300
25	15.6	301
26	5.10	285
27	36.5	256
28	1.7	293
29	3	245
30	295	276
33	3.8	298
38	15.9	298
45	7.98	277
46	0.70	174
47	16.8	211
48	63.6	178
49	0.27	265
53	11.3	283
55	1.37	244
56	0.48	73.7
58	0.92	262
62	0.36	16.2
63	1.9	205
64	<0.24	6.43
65	0.73	210
66	1.51	32.9
73	265	311
78	16	275
79	2.6	321
84	3.38	297
85	4.5	315
86	0.66	75
87	0.60	290
154	1.61	136

【０８１９】

●キナーゼ選択性

以下の化合物を、ＫｉｎａｓｅＳｅｅｋｅｒ（商標）アッセイを使用して１０μＭで５０－キナーゼ混合パネルに対してプロファイリングした。

【０８２０】

混合キナーゼパネル：

ＡＫＴ１，ＡＫＴ２，ＡＫＴ３，ＰＤＫ１／ＰＤＰＫ１，ＰＫＡ／ＰＲＫＡＣＡ，ＰＫＣ－ε／ＰＲＫＣＥ，ＰＫＧ１／ＰＲＫＧ１，ＰＫＸ／ＰＲＫＸ，ＲＰＳ６ＫＡ３／ＲＳＫ２，ＲＰＳ６ＫＡ４／ＭＳＫ２，ＹＡＮＫ２，ＡＭＰＫ－α１／ＡＭＰＫ，ＣＡＭＫ１

Ｄ，ＣＡＭＫ２Ｄ，ＤＡＰＫ３，ＭＡＲＫ１，ＭＡＲＫ２，ＰＩＭ１，ＳＮＦ１ＬＫ／ＳＩＫ１，ＳＮＦ１ＬＫ２／ＳＩＫ２／ＱＩＫ，ＣＬＫ２，ＣＤＫ５，ｐ３８－α／ＭＡＰＫ１４，ＡＡＫ１，ＡＵＲＫＡ，ＡＵＲＫＢ，ＡＵＲＫＣ，ＰＬＫ４，ＳＬＫ，ＴＡＯＫ１，ＹＳＫ１，ＡＢＬ１，ＤＤＲ１，ＥＰＨＡ５，ＥＰＨＢ２，ＦＬＴ１／ＶＥＧＦＲ１，ＦＬＴ３，ＨＣＫ，ＩＧＦ１Ｒ，ＩＴＫ，ＫＩＴ，ＭＵＳＫ，ＰＤＧＦＲＢ，ＰＴＫ２Ｂ／ＰＹＫ２，ＳＲＣ，ＴＮＫ１，ＶＥＧＦＲ２／ＫＤＲ／ＦＬＫ１，ＡＣＶＲ２Ａ／ＡＣＶＲ２，ＭＬＫ２／ＭＡＰ３Ｋ１０，ＭＬＫ３／ＭＡＰ３Ｋ１１．

【０８２１】

アッセイ設計

ＫｉｎａｓｅＳｅｅｋｅｒは、阻害剤による活性部位依存性プローブの置換を、発光シグナルの変化によって測定する均一競合結合アッセイである。発光読み出しは、バックグラウンドが低く、試験化合物からの干渉が最小限である、高感度でロバストなアッセイに変換される。

【０８２２】

アッセイ方法

化合物の１０ｍＭストックをＤＭＳＯ中で２５０μＭの濃度に希釈した。プロファイリングキャンペーンを開始する前に、化合物をスプリットルシフェラーゼに対する偽陽性について評価した。次いで、化合物を各キナーゼに対して二連でスクリーニングした。キナーゼアッセイのために、無細胞系（細胞溶解物）を用いて３０°Ｃで９０分間、各Ｃｆｌｕｃ－キナーゼをＦｏｓ－Ｎｆｌｕｃと共に変換した。１μＬのＤＭＳＯ（阻害剤対照なしの場合）又はＤＭＳＯ中の化合物溶液（最終濃度１０μＭ）のいずれかを含有するこの溶解物の２４μＬアリコートを、キナーゼ特異的プローブの存在下、室温で２時間インキュベートした。８０μＬのルシフェリンアッセイ試薬を各溶液に添加し、発光をルミノメーターで直ちに測定した。

【０８２３】

【数２】

$$\text{阻害\%} = \frac{ALU_{\text{対照}} - ALU_{\text{サンプル}}}{ALU_{\text{制御}}} \times 100$$

【０８２４】

全てのキナーゼについてのプロファイリングデータを、プロファイリングされたキナーゼに対する％阻害としてプロットした。キナーゼに対する化合物の効果を表すヒートマップも作成した。

【０８２５】

【表４】

表Ｄ．化合物のキナーゼ選択性

化合物番号	キナーゼ－選択性１０μＭで＞５０％
7	0
8	10
9	11
12	2
18	9
21	0
22	10
23	0
24	0
28	12
38	13
45	2
50	14
58	14
63	12
69	15
73	1
78	13
79	15
84	4
85	13
86	9

【０８２６】

●ｈＥＲＧ

細胞株及び細胞培養ｈＥＲＧ安定発現ＨＥＫ　２９３細胞株（カタログ番号Ｋ１２３６）は、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎから購入した。細胞を８５％ＤＭＥＭ、１０％透析ＦＢＳ、０．１ｍＭ　ＮＥＡＡ、２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、１００ｕ／ｍＬペニシリン－ストレプトマイシン及び５μｇ／ｍＬブラストサイジン及び４００μｇ／ｍＬジェネティシン中で培養する。細胞を、ＴｒｙｐＬＥ（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓを使用して週に約３回分割し、約４０％～約８０％のコンフルエンスに維持する。アッセイ前に、細胞を５×１０５細胞／６ｃｍ細胞培養皿でカバーガラス上に移し、１μｇ／ｍＬのドキシサイクリンで４８時間誘導した。

【０８２７】

溶液調製物細胞外溶液：１３２ｍＭ　ＮａＣｌ、４ｍＭ　ＫＣｌ、３ｍＭ　$CaCl_2$、０．５ｍＭｍｇCl_2、１１．１ｍＭグルコース、及び１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ＮａＯＨでｐＨを７．３５に調整）。細胞間溶液：１４０ｍＭ　ＫＣｌ、２ｍＭｍｇCl_2、１０ｍＭ　ＥＧＴＡ、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ及び５ｍＭｍｇＡＴＰ（ＫＯＨでｐＨを７．３５に調整）。

【０８２８】

試験化合物用作業溶液調製

試験化合物を、ＳＯＰ－ＡＤＭＥＴ－ＭＡＮ－００７に従って、ストック溶液として１０ｍＭの最終濃度でＤＭＳＯ中で最初に調製した。次いで、各化合物のストック溶液をＤＭＳＯで１：３の比で連続希釈して、３．３３、１．１１及び０．３７ｍＭを含むさらなる３種類の中間体溶液を調製した。ｈＥＲＧアッセイの前に、細胞外溶液を用いて１０、３．３３、１．１１及び０．３７ｍＭの中間溶液を１０００倍に希釈することによって、最終濃度が１０、３．３３、１．１１、０．３７ｍＭとなるように作業溶液を調製し、一方、１０ｍＭ　ＤＭＳＯストックの３３３．３３３倍希釈によって３０μＭの作業溶液を調製した。作業溶液中の最終ＤＭＳＯ濃度を０．１～０．３％（ｖ／ｖ）の範囲に維持した。３０、１０、３．３３、１．１１及び０．３７μＭを含む５種類の用量の存在下でのｈＥＲＧ電流を、ＩＣ５０決定のために測定した。

【０８２９】
データ解析以下の式を用いて電流阻害率を算出した。
【０８３０】
【数３】

$$\text{ピーク電流阻害} = \left(1 - \frac{\text{ピークテール電流}_{\text{化合物}} - \text{ピークテール電流}_{\text{陽性対照}}}{\text{ピークテール電流}_{\text{ブランクビヒクル}} - \text{ピークテール電流}_{\text{陽性対照}}}\right) \times 100$$

【０８３１】
試験化合物の用量反応曲線を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　８．０を使用して、試験化合物の濃度に対する阻害％でプロットし、データを、可変勾配を有するシグモイド用量反応曲線に当てはめた。
【０８３２】

【表５－１】

表Ｅ．化合物のｈＥＲＧ値

化合物番号	hERG（IC50，nM）
7	5402
9	1539
12	＞30000(34%)
15	＞30000(17%)
17	1857
18	＞10000(19%)
19	＞10000(9%)
20	＞30000(10%)
21	＞10000(17%)
22	22847
23	＞30000(20%)
24	＞30000(18%)
25	7780
26	3115
27	＞30000(37%)
28	1599
29	7429
30	7665
32	2882
33	4774
34	1918
35	3564
37	3541
38	5241
41	982
42	10743
43	2015
44	6165
45	6075
46	3744
47	4683
48	12692
49	31449
50	5255
51	1040
52	8946
53	4664
54	2664
55	20713
56	4727
57	4652
58	4970
59	＞30000(43%)

【０８３３】

【表５－２】

化合物番号	hERG（IC50，nM）
60	16436
61	14541
62	＞30000(26%)
63	5903
64	＞30000(43%)
65	1730
66	＞30000(43%)
67	4778
68	725
69	3575
70	＞10000(18%)
72	＞30000(7%)
73	5874
76	8503
77	＞30000(40%)
78	14912
79	1883
80	5117
84	15734
85	4243
86	10267
93	4061
94	5178
95	＞30000
96	918
99	4184
154	370
155	＞30000(42%)
156	5707

【０８３４】

●ＬＱＴ患者由来心筋細胞（ｉＰＳＣ－ＣＭ）の活動電位持続時間（ＡＰＤ）に対するＳＧＫ１阻害剤の効力を調べることによるＬＱＴ３に対する有効性の検討

ＳＧＫ１の阻害により、ＬＱＴ３患者の表現型を示す心筋細胞のＡＰＤが減少することが示唆されている。ＳＧＫ１阻害剤とのインキュベーションは心筋細胞のＡＰＤを低下させ、このことはＦｌｕｏＶｏｌｔ色素を用いた細胞のイメージングによって調べることができる。

【０８３５】

心筋細胞の分化のための材料及び方法：ＬＱＴ－３患者由来の幹細胞（ｉＰＳＣ）を、Ｇｅｌｔｒｅｘ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ａ１４１３３０２）で予めコーティングした６ｃｍディッシュ中のｍＴｅＳＲ（商標）１培地（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈ．，８５８５１）中で培養し、３７℃及び５％CO_2でインキュベートした。８５％コンフルエントで、ｉＰＳＣをＲｅＬｅＳＲ（商標）（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈ．，０５８７２）で脱凝集し、２４ウェルプレートに継代し、３～４日間増殖させて単層を作製した。使用した分化戦略は以前に報告されている。分化のために、培養液を、０日目から２日目まで、ＣＨＩＲ９９０２１（ＴＯＣＲＩＳ、４４２３、作業濃度として６μＭ）を含有するＢ２７マイナスインスリン（Ｇｉｂｃｏ、Ａ１８９５６－０１）を補充したＲＰＭＩ　１６４０ｇｌｕｔａＭＡＸ（商標）＋２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳに交換した。２日目に、培地を、ＩＷＰ２（ＴＯＣＲＩＳ、３５３３、作業濃度として５μＭ）を含むＲＰＭＩ－Ｂ２７マイナスインスリンに交換し、４日目までインキュベートした。４日目に、培地を通常のＲＰＭＩｇｌｕｔａＭＡＸ（商標）－Ｂ２７マイナスインスリンに戻し、拍動心筋細胞が出現するまで、通常は約１０日目又は１２日目まで、細胞をこの培地中で維持した。拍動が確認された後、ｉＰＳＣ－ＣＭを心筋細胞維持培地（ＤＭＥＭ、フェノールレッドなし、２％チャコール処理ＦＢＳ）中で維持した。心筋細胞の分化及び維持を２４ウェ

ル形式で行う。各実験の前に、ｉＰＳＣ－ＣＭを３５ｍｍディッシュ上に再播種し、１週間安定化させる必要がある。ガラス底３５ｍｍディッシュ中でｉＰＳＣ－ＣＭを１週間安定化した後、化合物を添加する。

【０８３６】

ＡＰＤ測定の実験設計：ｉＰＳＣ－ＣＭを、再プレーティングまでＤＭＥＭ＋２％ＦＢＳ中で維持する。３ｘ１０^{5}個の細胞を、ＤＭＥＭ＋２０％ＦＢＳ中の各３５ｍｍガラス皿に播種し、ＣＭ安定化のためにＤＭＥＭ＋２％中で１週間維持する。ＤＭＳＯ、Ｍｅｘ（１０μＭ）、ＳＧＫ１阻害剤化合物（３μＭ）、又はＳＧＫ１阻害剤化合物（３０μＭ）のいずれかを含むＤＭＥＭ＋２％ＦＢＳをプレーティングした細胞に加える。薬物投与後４時間で、薬物を含む培地を４枚のプレートの最初のセットから洗い流し、ＦｌｕｏＶｏｌｔ色素を含有するタイロード液と交換する。約１０～１２個の無作為に選択された「点滅」細胞のライブイメージングを行う（ライブイメージング方法の項を参照されたい）。細胞は１Ｈｚでペーシングされる。生細胞イメージングからの生データをＥｘｃｅｌソフトウェア（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ，Ｒｅｄｍｏｎｄ，ＷＡ）にエクスポートし、次いで、「実験室」で開発されたＥｘｃｅｌベースのプログラムで解析する。実験におけるＦｌｕｏＶｏｌｔ色素のローディングは、以下のように行う。開始前に、６．５ｍＬのタイロード液を３７℃に予熱する。培地を吸引し、細胞を１ｍＬのタイロード液ですすぐ。１．２５μＬのパワーロード（ＰｏｗｅｒＬｏａｄ）及び０．１２５μＬのＦｌｕｏＶｏｌｔを０．５ｍＬのタイロード液に添加し、３５ｍｍディッシュガラスインサートの中心に添加する。３７℃で２０分間インキュベートする。細胞を１ｍＬのタイロード液で３回すすぐ。２ｍＬのタイロード液を加える。ＧＦＰフィルターを使用して、２時間以内に細胞を画像化する。

【０８３７】

活動電位持続時間（ＡＰＤ）測定のための生細胞イメージング：ｉＰＳＣ－ＣＭを、１０μｇ／ｍＬのフィブロネクチン溶液（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ、３０１６０１５）でプレコートした３５ｍｍガラス底ディッシュ（ＭａｔＴｅｋ、Ｐ３５Ｇ－１．５－１０～Ｃ）上で３７ºＣ、５％CO_2で培養した。画像化には、蛍光性電圧感受性色素ＦｌｕｏＶｏｌｔ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社製、Ｃａｔ＃Ｆ１０４８８、作業濃度５ｕＭ）とＰｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ－１２７（Ｔｈｒｅｍｏｆｉｓｈｅｒ社製、Ｐ３０００ＭＰ、作業濃度０．０５％）を含むチロデ溶液中で、３７℃、５％　ＣＯ２で２０分間インキュベートした。次いで、それらを新鮮なタイロード液で３回洗浄した。画像化の間、ディッシュは、５％　CO_2を供給した３７℃のステージトップ環境チャンバ内に保持した。電圧で示される細胞活動電位持続時間（ＡＰＤ）の画像化を、Ｎｉｋｏｎ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｔｉ光学顕微鏡を使用して４０倍水の対物レンズ下で撮影した。１Ｈｚでペーシングされた複数の個々の拍動するｉＰＳＣ－ＣＭのタイムラプスビデオを、５％ＬＥＤ出力で２０秒間、１フレーム当たり２０ミリ秒の速度で記録した。記録された各拍動ｉＰＳＣ－ＣＭについて、単一の関心領域を選択した。生データをＥｘｃｅｌソフトウェア（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ，Ｒｅｄｍｏｎｄ，ＷＡ）にエクスポートし、次いで、「実験室」で開発されたＥｘｃｅｌベースのプログラムで解析した。

【０８３８】

【表６】

表Ｆ．４週齢のＰ１３３２Ｌ－ＳＣＮ５Ａ　ｉＰＳＣ－ＣＭのＡＰＤ９０に対する化合物の効果（４時間処置）

ＡＰＤ短縮及び濃度

化合物番号	APD短縮	濃度
メキシレチン	700 対550ms	10μM
EMD638683	700 対580ms	5μM
45	620 対620ms	30nM
24	580 対430ms	3μM
29	673 対514ms	3nM
22	620 対500ms	30nM
38	568 対451ms	300nM
84	606 対486ms	100nM
85	593 対464ms	10nM

【０８３９】

●薬物動態データ

ＣＤ１マウスにおける経口（ｏｒａ）／静脈（ＩＶ）投与をしたＰＫ試験のプロトコル

全ての実験手順は、ドイツ動物保護法に従って、並びに国際動物福祉法及び規則に従って行われた。

【０８４０】

ＰＯ（３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍＬ／ｋｇ）投薬：

３匹の雄ＣＤ１マウス（６～８週齢、２０～３０ｇ）をこの試験に使用した。各マウスに、３０ｍｇ／ｋｇの試験薬物を経口経路ＰＯにより投与した。経口ＰＫのために、試験化合物を生理食塩水中の０．５％ＨＥＣ、０．４％Ｔｗｅｅｎ　８０に溶解した。試験化合物の投与後、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に各マウスから３０μＬの血液を採取して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定した。採取した血液サンプルの処理のために、採取された血液サンプルは、血液の凝固を防ぐためにヘパリンに溶解し、その後、４０００ｇで５分間遠心分離する。遠心分離後、分離された血漿を７５±１５℃の冷凍庫で保存する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定する。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈｏｅｎｉｘ（商標）、バージョン６．１）を薬物動態の算出に使用し、血漿濃度対時間データＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、Ｔ１／２、ＡＵＣｉｎｆ、ＡＵＣｌａｓｔから、回帰のためのポイント数を算出する。

【０８４１】

ＩＶ（２ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）投薬

３匹の雄ＣＤ１マウス（６～８週齢、２０～３０ｇ）をこの試験に使用した。各マウスに２ｍｇ／ｋｇの試験薬物を静脈（ＩＶ）経路ＰＯにより投与した。試験化合物を「ＰＢＳ（ｐＨ　７．４）中の２０％ＳＢＥ」中に５％ＤＭＳＯに溶解した。試験化合物の投与後、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に各マウスから３０μＬの血液を採取して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定した。採取した血液サンプルの処理のために、採取された血液サンプルは、血液の凝固を防ぐためにヘパリンに溶解し、その後、４０００ｇで５分間遠心分離する。遠心分離後、分離された血漿を７５±１５℃の冷凍庫で保存する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定する。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈｏｅｎｉｘ（商標）、バージョン６．１）を薬物動態の算出に使用し、血漿濃度対時間データＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、Ｔ１／２、ＡＵＣｉｎｆ、ＡＵＣｌａｓｔから、回帰のためのポイント数を算出する。

【０８４２】

【表７】

表Ｇ.マウス薬物動態データ

化合物番号	Cmax（ng／mL）	T1／2（h）	生物学的利用能F%
18	2．3	N／A	0．5
19	9．3	N／A	0．31
22	37．9	2．3	2．5
24	45．1	2．3	1．55
27	40．3	2．7	N／A
28	4015	3．4	51
29	115	1．04	8
30	548	4．4	18．8
38	2340	2．2	41
63	1116	12*	N／A
50	54．9	3．2	N／A
73	143	1．5	N／A
77	16．8	2．2	0．75
78	111	2．5	4．9
79	3717	3	128
82	607	1．7	4．5
83	788	2．4	4．9
84	621	2．3	22
86	40．9	26h*	3．1
87	1019	2	7．5
88	14．5	4．3	1．6
89	1737	1．2	11
90	523	2．4	5．5
91	319	4．5	2．2

【０８４３】

経口（ｏｒａ）／静脈（ＩＶ）投与を介したＳＤラットにおけるＰＫ試験のプロトコル

全ての実験手順は、ドイツ動物保護法に従って、並びに国際動物福祉法及び規則に従って行われた。

【０８４４】

ＰＯ（３０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍＬ／ｋｇ）投薬

３匹の雄ＳＤラット（６～８週齢、２００～３００ｇ）をこの試験に使用した。各マウスに、３０ｍｇ／ｋｇの試験薬物を経口経路ＰＯにより投与した。経口ＰＫのために、試験化合物を生理食塩水中の０．５％ＨＥＣ、０．４％Ｔｗｅｅｎ　８０に溶解した。試験化合物の投与後、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に、各ラットから２００μＬの血液を採取して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定した。採取した血液サンプルの処理のために、採取された血液サンプルは、血液の凝固を防ぐためにヘパリンに溶解し、その後、４０００ｇで５分間遠心分離する。遠心分離後、分離された血漿を７５±１５℃の冷凍庫で保存する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定する。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈｏｅｎｉｘ（商標）、バージョン６．１）を薬物動態の算出に使用し、血漿濃度対時間データＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、Ｔ１／２、ＡＵＣｉｎｆ、ＡＵＣｌａｓｔから、回帰のためのポイント数を算出する。

【０８４５】

ＩＶ（２ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ）投薬

６匹の雄ＳＤラット（６～８週齢、２００～３００ｇ）をこの試験に使用した。各マウスに２ｍｇ／ｋｇの試験薬物を静脈経路ＰＯにより投与した。試験化合物を「ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中の２０％ＳＢＥ」中に５％ＮＭＰ、５％溶液に溶解した。試験化合物の投与後、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に、各ラットから２００μＬの血液を採取して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定した。採取した血液サンプルの処理のために、採取された血液サンプルは、血液の凝固を防ぐためにヘパリンに溶解し、その後、４０００ｇで５分間遠心分離する。遠心分離後、分離された血漿を７５±１５℃の冷凍庫で保存する。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して、血漿中の試験サンプルの濃度を測定

する。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈｏｅｎｉｘ（商標）、バージョン６．１）を薬物動態の算出に使用し、血漿濃度対時間データＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、Ｔ１／２、ＡＵＣｉｎｆ、ＡＵＣｌａｓｔから、回帰のためのポイント数を算出する。

【０８４６】

【表８】

表Ｈ.ラット薬物動態データ

化合物番号	Cmax(ng／mL)	T1／2(h)	生物学的利用能F%
22	41．9	5．14	2．79
29	16	9．7	0．45
45	131	3．63	4．68
79	3397	5．06	40．5
84	2470	3．15	17．9
85	2747	3．6	92
86	354	4．9	6．7
96	267	3．3	24
99	141	10	5．6
100	2480	3．8	39．5
101	8117	3．8	75
155	283	7．5	5．3
156	548	5．2	12

【０８４７】

●ＣＹＰ阻害

表Ｉに従ってマスター溶液を調製し、次いで、１μＬの２ｍＭ化合物溶液又は１μＬのＤＭＳＯを上記マスター溶液に添加した。試験化合物及び対照化合物の最終濃度は１０μＭであった。

【０８４８】

【表９】

表I. マスター溶液の調製

試薬	ストック濃度	体積	最終濃度
$MgCl_2$溶液	50mM	20μL	5mM
リン酸緩衝液	200mM	100μL	100mM
超高純度H_2O	－	56μL	－
ヒト肝ミクロソーム	20mg／mL	2μL	0．2mg／mL

【０８４９】

ＣＹＰ１Ａ２阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（フェナセチン：８ｍＭ）を、４０μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５０】

ＣＹＰ２Ｂ６阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（ブプロピオン：１０ｍＭ）を５０μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５１】

ＣＹＰ２Ｃ９阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（トルブタミド：４０ｍＭ）を２００μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５２】

ＣＹＰ２Ｄ６阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（デキストロメトルファン：２ｍＭ）を１０μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５３】

ＣＹＰ３Ａ４／５阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（ミダゾラム：１ｍＭ）を５μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５４】

ＣＹＰ３Ａ４／５阻害のために、１μＬの特異的薬物基質（テストステロン：１０ｍＭ

）を５０μＭの最終濃度で上記溶液に添加した。

【０８５５】

混合物を３７℃で５分間予熱した。最終濃度１ｍＭで、１０ｍＭ　ＮＡＤＰＨ溶液２０μＬを添加することによって反応を開始し、３７℃で行った。

【０８５６】

４００μＬの冷クエンチ溶液（内部標準（ＩＳ：１００ｎＭアルプラゾラム、５００ｎＭラベタロール及び２μＭケトプロフェン）を含有するメタノール）を指定された時点（フェナセチン：２０分）ブプロピオン：２０分；トルブタミド：２０分；デキストロメトルファン：２０分；ミダゾラム：５分；テストステロン：１０分）で添加することによって反応を停止させた。サンプルを５分間ボルテックスし、３２２０ｇで４０分間、４℃で遠心分離した。次いで、１００μＬの上清を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析のために１００μＬの水を含む新しい９６ウェルプレートに移した。全ての実験を二連で行った。代謝物の形成は、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを用いて分析した。ビヒクル対照に対するピーク面積比における代謝物の生成の減少を使用して、阻害％値を算出した。

【０８５７】

残存活性％＝（試験化合物、又は阻害剤の平均比）／（ビヒクル対照の平均比）＊１００

阻害％＝１００－％残存活性

【０８５８】

【表１０】

表Ｊ．ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｄ６及びＣＹＰ３Ａ４に対する試験化合物及び既知の阻害剤の阻害率

化合物	１０μＭでの阻害％					
	ＣＹＰ１Ａ２（フェナセチン）	ＣＹＰ２Ｂ６（ブプロピオン）	ＣＹＰ２Ｃ９（トルブタミド）	ＣＹＰ２Ｄ６（デキストロメトルファン）	ＣＹＰ３Ａ４（ミダゾラム）	ＣＹＰ３Ａ４（テストステロン）
フラフィリン	７８	－	－	－	－	－
スルファフェナゾール	－	－	８９	－	－	－
キニジン	－	－	－	９５	－	－
ケトコナゾール	－	８２	－	－	１００	９９
２	５．９	－５．０	１３	７．３	７．０	１３
２９	８．８	２６	７５	２６	５４	７７
４４	１１	３９	９２	４４	９３	９１
８４	－０．９	１．２	２．２	０	０．５	３．０
６３	２．４	１２	６５	７．５	－２４	－２
８５	－０．７	７．７	９．４	１．８	１９	－２．９

【０８５９】

●安全域

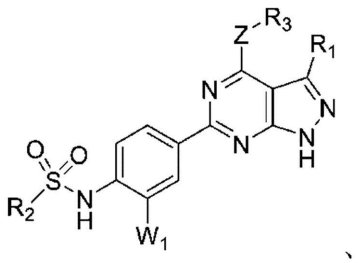
安全域は、それぞれ表Ｂ及びＥからの値IC_{50}（全細胞）及びｈＥＲＧ（IC_{50}、ｎＭ）を用いて、「ｈＥＲＧ／IC_{50}を算出」することによって得ることができる。より高い安全域が望まれる。本出願のいくつかの化合物の安全域を互いに比較し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる特許出願公開第ＷＯ　２０１４／１４００６５号に開示されている例示的化合物の安全域と比較した。いくつかの安全域値を表Ｋに示す。

【０８６０】

安全域に対するＺ－R_3基の効果を評価するために、以下の式のいくつかの化合物の安全域を表Ｋに示す。

【０８６１】

【化２４８】

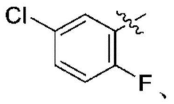


、

式中、Ｒ２＝

【０８６２】

【化２４９】



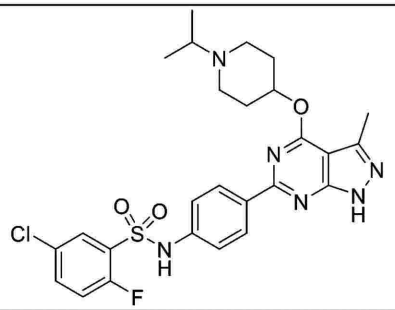
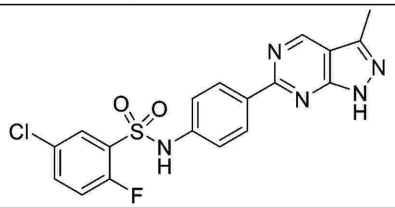
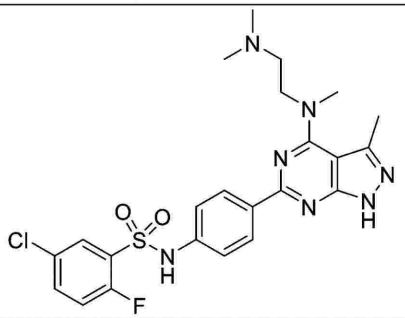
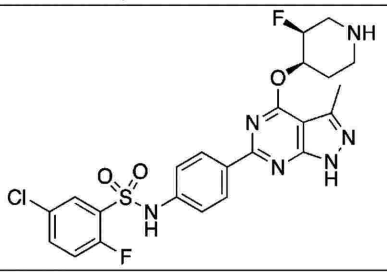
、

Ｒ１＝メチル、Ｗ１＝Ｈ、及びＺ－Ｒ３は変数である。

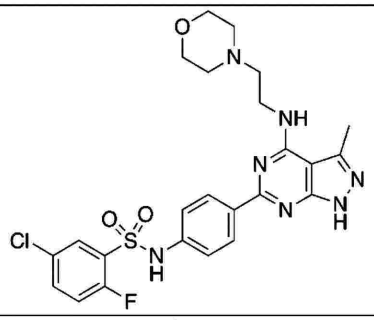
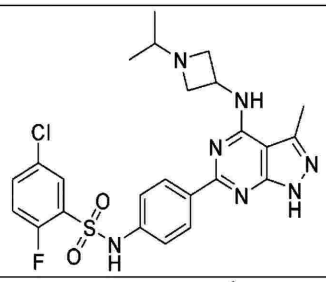
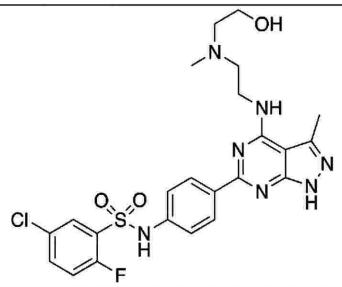
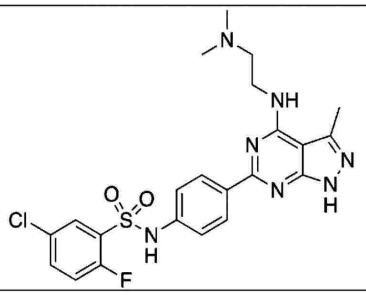
【０８６３】

【表１１－１】

表Ｋ．安全域ｈＥＲＧ／ＩＣ５０に対するＺ－Ｒ３の効果

化合物番号	式	hERG／IC_{50}
WO 2014／140065から		33
WO 2014／140065から		1．7
154		5．7
29		2476

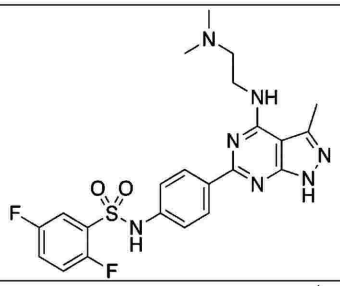
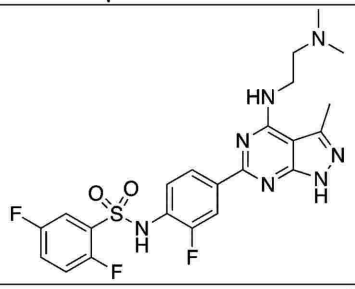
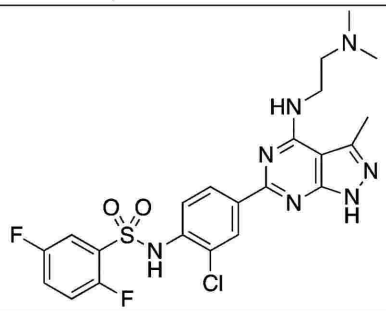
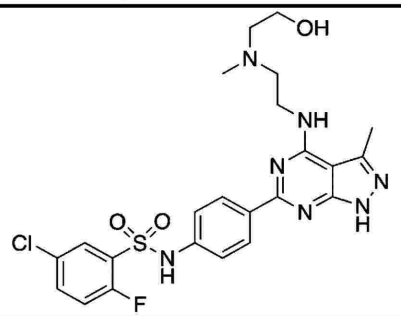
【０８６４】
【表１１－２】
（表Ｋの続き）

化合物番号	式	hERG／IC_{50}
26		17
25		72
22		201
9		220

【０８６５】
ＷｌがＦ又はＣｌである場合、生物学的利用能は、ＷｌがＨである場合と比較して一般に改善され、一方で一般に許容され得る安全域を維持することもわかった。これは、例えば、表Ｌに示すように、いくつかの化合物を比較した場合に確認することができる。
【０８６６】

【表１２－１】

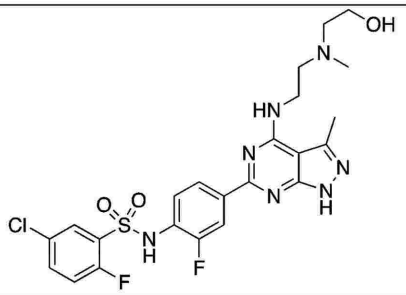
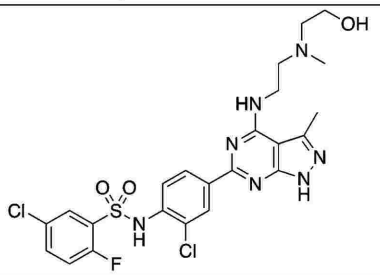
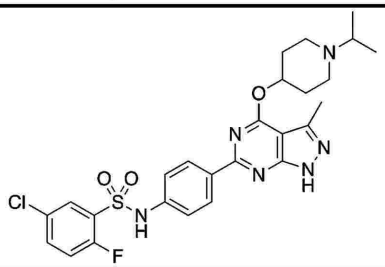
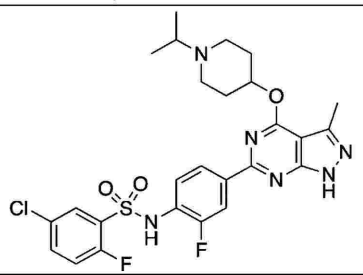
表Ｌ．生物学的利用能及びｈＥＲＧ／ＩＣ$_{50}$に対するＷ$_1$の効果

化合物番号	式	hERG／IC_{50}	ラットにおけるpKデータ
45		68	Cmax＝131ng／mL F＝4．7％
84		177	Cmax＝2470ng／mL F＝17．9％
85		82	Cmax＝2747ng／mL F＝92％
22		201	Cmax＝42ng／mL F＝2．8％

【０８６７】

【表１２－２】

（表Ｌの続き）

化合物番号	式	hERG／IC_{50}	ラットにおけるpKデータ
78		82	Cmax＝69ng／mL F＝4．9％
99		91	Cmax＝141ng／mL F＝5．6％
WO 2014／140065から		33	Cmax＝981ng／mL F＝28．5％。
28		310	Cmax＝4017ng／mL F＝51％

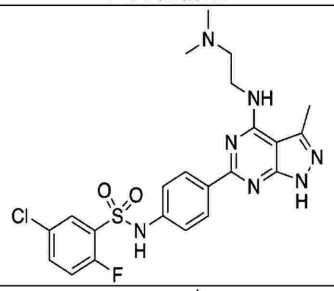
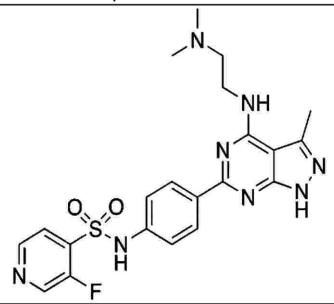
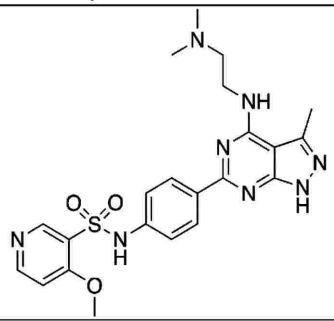
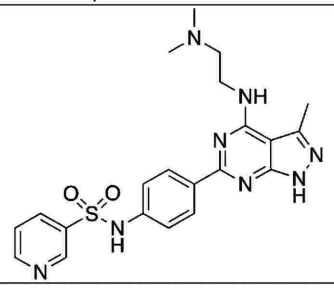
【０８６８】

また、R_2基は一般に活性及びキナーゼ選択性に影響を及ぼすこともわかった。いくつかの例を表Ｍに示す。

【０８６９】

【表１３－１】

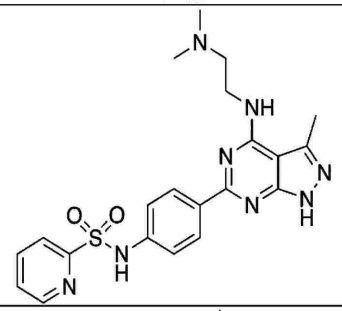
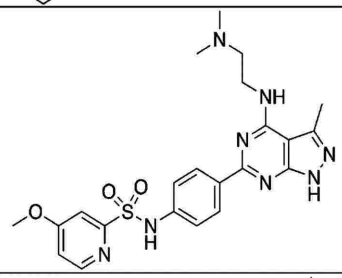
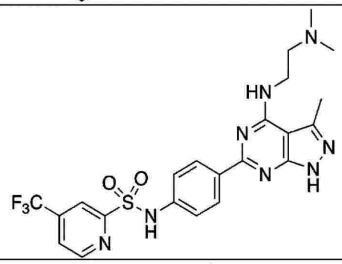
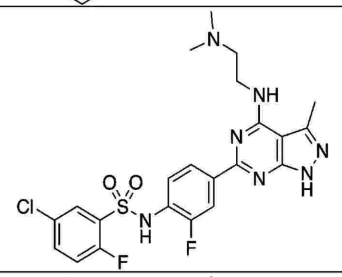
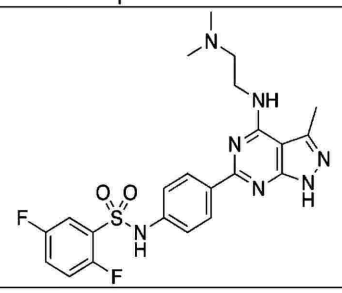
表Ｍ．ｈＥＲＧ／ＩＣ５０及びキナーゼ選択性に対するＲ$_2$の効果

化合物構造	化合物番号	hERG／IC_{50}	キナーゼ選択性、10μＭでの＞50%
	9	220	11
	15	4．7	
	19	1．5	
	23	4．1	0

【０８７０】

【表１３－２】

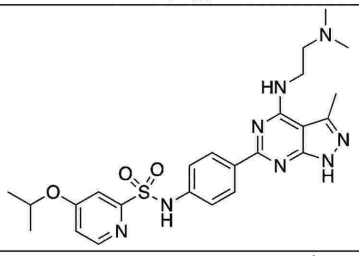
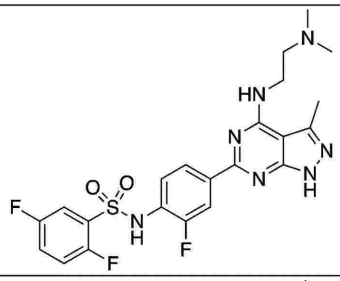
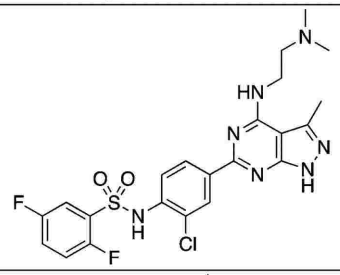
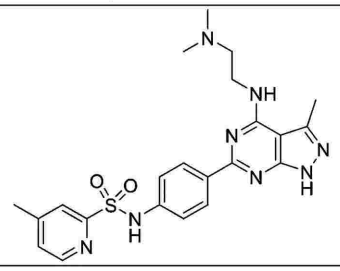
（表Ｍの続き）

化合物構造	化合物番号	hERG／IC_{50}	キナーゼ選択性、10μMでの＞50%
	24	20.7	0
	27	341	
	30	28	4
	38	256	13
	45	67	2

【０８７１】

【表１３－３】

（表Ｍの続き）

化合物構造	化合物番号	hERG／IC_{50}	キナーゼ選択性、10μＭでの＞50％
	73	64	
	84	177	4
	85	82	13
	112	49	

【０８７２】

全ての刊行物、特許及び特許出願は、個々に参考として援用されるかのように、その全体が参考として援用される。本発明は、種々の特定の好ましい実施形態及び技術を参照して記載されている。しかしながら、本発明の精神及び範囲内にとどまりながら、多くの変形及び修正が行われてもよいことを理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: ***C07D 487/04*** (2006.01), ***A61K 31/55*** (2006.01), ***A61K 31/519*** (2006.01), ***A61P 25/28*** (2006.01), ***A61P 35/00*** (2006.01)

CPC: **C07D 487/04** (2020.01), A61K 31/55 (2020.01), A61K 31/519 (2020.01), A61P 25/28 (2020.01), A61P 35/00 (2020.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: ***C07D 487/04*** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)

STNext, Canadian Patent Database (Intellect)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2014/140065 (NAZARÉ, M. et al.) 18 September 2014 (18-09-2014) Entire document, in particular the abstract, compounds in Table 1, including compounds 50, 51, 240, 242-248, 252-253, 255-261, 296, 298-304, 349-351, 353, 381-388, 394-412 and 417; examples 533-535, 567; and the claims.	1-126, 128-179, 183-186, 190-192
Y	- cited in the present application –	180-182, 187-189, 193-195
Y	WO2015/048531 (ROSENZWEIG, A. et al.) 2 April 2015 (02-04-2015) Entire document, in particular the abstract, and paragraphs [0015] and [0016]. - cited in the present application -	180-182, 187-189, 193-195

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D"	document cited by the applicant in the international application	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&"	document member of the same patent family
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 16 March 2022 (16-03-2022)	Date of mailing of the international search report 12 April 2022 (12-04-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Assia Semra (819) 639-9353

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2022/050038

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	HALLAND, N. et al., "Rational Design of Highly Potent, Selective, and Bioavailable SGK1 Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Osteoarthritis", J. Med. Chem., 2022, 65:1567−1584 – Published: 21 December 2021 (21-12-2021) Entire document, including compounds 16s and 16t.	1-126, 128-179, 183-186, 190-192
A	TOVELL, H. et al., "Design and Characterization of SGK3-PROTAC1, an Isoform Specific SGK3 Kinase PROTAC Degrader", ACS Chem. Biol. 2019, 14, 2024−2034	1-195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/050038

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2014140065A1	18 September 2014 (18-09-2014)	AR095279A1	30 September 2015 (30-09-2015)
		AU2014230805A1	24 September 2015 (24-09-2015)
		AU2014230805B2	15 February 2018 (15-02-2018)
		BR112015020287A2	18 July 2017 (18-07-2017)
		CA2901534A1	18 September 2014 (18-09-2014)
		CA2901534C	27 April 2021 (27-04-2021)
		CA3111517A1	18 September 2014 (18-09-2014)
		CN105189502A	23 December 2015 (23-12-2015)
		CN105189502B	31 May 2017 (31-05-2017)
		CY1119151T1	14 February 2018 (14-02-2018)
		DK2970259T3	20 March 2017 (20-03-2017)
		EP2970259A1	20 January 2016 (20-01-2016)
		EP2970259B1	21 December 2016 (21-12-2016)
		ES2618213T3	21 June 2017 (21-06-2017)
		HRP20170337T1	21 April 2017 (21-04-2017)
		HUE031540T2	28 July 2017 (28-07-2017)
		IL240178D0	24 September 2015 (24-09-2015)
		IL240178A	31 August 2016 (31-08-2016)
		JP2016514116A	19 May 2016 (19-05-2016)
		JP6404241B2	10 October 2018 (10-10-2018)
		KR20150130443A	23 November 2015 (23-11-2015)
		KR102219160B1	23 February 2021 (23-02-2021)
		KR20210021127A	24 February 2021 (24-02-2021)
		LT2970259T	27 March 2017 (27-03-2017)
		MX2015011353A	16 December 2015 (16-12-2015)
		MX363658B	28 March 2019 (28-03-2019)
		PL2970259T3	30 June 2017 (30-06-2017)
		PT2970259T	10 March 2017 (10-03-2017)
		RU2015143000A	20 April 2017 (20-04-2017)
		RU2671864C2	07 November 2018 (07-11-2018)
		SG11201506093SA	29 September 2015 (29-09-2015)
		SI2970259T1	31 May 2017 (31-05-2017)
		TW201512194A	01 April 2015 (01-04-2015)
		TWI629275B	11 July 2018 (11-07-2018)
		US2016024097A1	28 January 2016 (28-01-2016)
		US9718825B2	01 August 2017 (01-08-2017)
WO2015048531A1	02 April 2015 (02-04-2015)	WO2015048531A8	11 February 2016 (11-02-2016)
		EP3049085A1	03 August 2016 (03-08-2016)
		EP3049085B1	30 June 2021 (30-06-2021)
		EP3049085B9	18 August 2021 (18-08-2021)
		ES2894333T3	14 February 2022 (14-02-2022)
		PT3049085T	01 October 2021 (01-10-2021)
		US2016243120A1	25 August 2016 (25-08-2016)
		US9974788B2	22 May 2018 (22-05-2018)
		US2018243301A1	30 August 2018 (30-08-2018)
		US10456398B2	29 October 2019 (29-10-2019)
		US2020197394A1	25 June 2020 (25-06-2020)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*13/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*25/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｋ	*31/519*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
			Ａ６１Ｋ	31/519	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＢＲＩＪ

弁理士　中村 美樹

(72)発明者　ヴィダル、マルク

カナダ国 エイチ７ブイ ５ビー７ ケベック州 ラヴァル ブルヴァール カルティエ ウエスト ５００

(72)発明者　カリファ、マルア

カナダ国 エイチ７ブイ ５ビー７ ケベック州 ラヴァル ブルヴァール カルティエ ウエスト ５００

(72)発明者　マグワイア、マーティン

アメリカ合衆国 １２９０３ ニューヨーク州 プラッツバーグ ユーエス オーバル ７０ アパートメント ４１３

Ｆターム（参考）　4C050　AA01 BB05 CC08 EE04 FF05 GG03 HH04

4C086　AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA36 ZA66 ZA81 ZB26 ZC20 ZC41