

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-531088
(P2022-531088A)

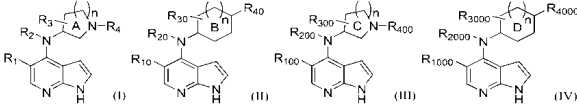
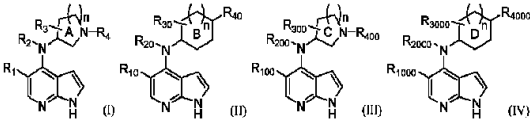
(43)公表日 令和4年7月6日(2022.7.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z	4 C 0 3 7
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545		4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506		4 C 0 6 5
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		4 C 0 8 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全311頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-561745(P2021-561745)	(71)出願人	518293228	最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和2年5月4日(2020.5.4)		アクラリス セラピューティクス, イン		
(85)翻訳文提出日	令和3年10月15日(2021.10.15)		コーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/031332		アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 0		
(87)国際公開番号	WO2020/223728		8 7 ウェイン スイート 2 0 0 リー		
(87)国際公開日	令和2年11月5日(2020.11.5)		ロード 6 4 0		
(31)優先権主張番号	62/842,197	(74)代理人	100094569	最終頁に続く	
(32)優先日	令和1年5月2日(2019.5.2)		弁理士 田中 伸一郎		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100103610		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 ▲吉▼田 和彦		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100109070		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 須田 洋之		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100119013		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 山崎 一夫		
	最終頁に続く	(74)代理人	100123777		

(54)【発明の名称】 J A K阻害剤としての置換ピロロピリジン

(57)【要約】

本発明は式(I)-(IV)(式中、R基、A、B、C、Dおよびnは発明を実施するための形態で定義される通り)の構造を有する新規ピロロピリジン化合物、および組成物、ならびに疾患の処置のための医薬品としてのこれらの適用に関する。掻痒症、脱毛症、男性型脱毛症、円形脱毛症、白斑および乾癬などの疾患の処置のためのJ A Kキナーゼ活性の阻害の方法もまた提供される。

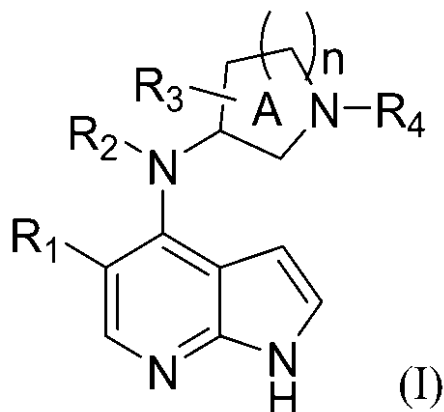


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその誘導体。

【化 1】



10

(式中、

R_1 は、 CN またはヘテロアリール基から選択され、1 個または複数の利用可能な窒素原子において、 H または C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されていてもよく、および 1 個または複数の利用可能な炭素原子において、 H 、ハロゲン、 CN 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_0-C_6$ アルキル) C_3-C_6 複素環、 $-OH$ 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SOR_9$ 、 $-SR_9$ 、 $-NH-SO_2R_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル SO_2R_9 、 C_0-C_6 アルキル COR_9 、 C_0-C_6 アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 C_0-C_6 アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 C_0-C_6 アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_1-C_6 アルキル、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されていてもよく、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7R_8 、 $-C_0-C_6$ アルキル OH 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SOR_9$ 、 $-NH-SO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7R_4 、 CN 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、 C_1-C_5 アルコキシまたは $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、

20

30

R_2 は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-C_1-C_2$ アルキル $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、

40

n は 0、1 または 2 であり、

環 A は、1 個または複数の炭素において、1、2、または 3 つの R_3 置換基で置換されており、各 R_3 置換基は、独立して、 H 、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で置換されていてもよく、環 A の同じまたは異なる炭素原子上の 2 つの R_3 基は、連結して、環 A と共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

50

R₄は、 $-C(O)-R_6$ 、 $-CH_2R_6$ 、 $-C(O)-C_1-C_5$ アルキル、または $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキン、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R₅は、 $-C_1-C_5$ アルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R₆は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_7R_8$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

10

R₇およびR₈は、独立して、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R₇およびR₈は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、該複素環式環はハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

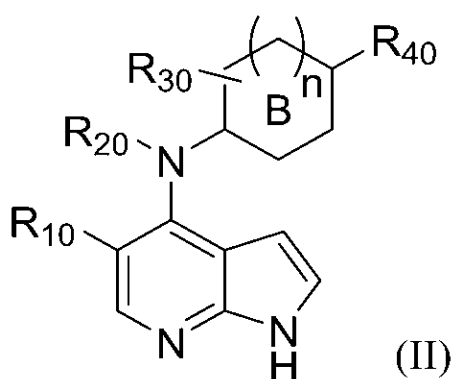
20

R₉は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OC_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、および NR_7R_8 から選択され、該アルキル、複素環、またはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)

【請求項2】

式(I I)の化合物、またはその誘導体。

【化2】



30

(式中、

R₁₀は、CNまたはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原子において、Hまたは C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されていてもよく、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、H、ハロゲン、CN、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_0-C_6$ アルキル) C_3-C_6 複素環、 $-OH$ 、 $-SO_2R_{90}$ 、 $-NHSO_2R_{90}$ 、 $-OSO_2R_{90}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル SO_2R_{90} 、 C_0-C_6 アルキル COR_{90} 、 C_0-C_6 アルキル $NR_{70}C(O)NR_{70}R_{80}$ 、 C_0-C_6 アルキル $OC(O)NR_{70}R_{80}$ 、 C_0-C_6 アルキル $NR_{70}SO_2R_{90}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}COR_{90}$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_{70}C(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_{70}SO_2R_{90}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル

40

50

NR70COR90、-NR70R80、-NR70C0-C6アルキルC1-C6アルキル、-NR70C0-C6アルキルC3-C6シクロアルキル、-NR70C0-C6アルキルNR7C(O)NR70R80、-NR70C0-C6アルキルOC(O)NR70R80、-NR70C0-C6アルキルNR70SO2R90、-NR70C0-C6アルキルNR70COR90、-NR70C0-C6アルキルC3-C6複素環、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されていてもよく、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、-C0-C6アルキルNR70R80、-C0-C6アルキルOH、-SO2R90、-SOR90、-NH SO2R90、-C0-C6アルキルNR70R40、CN、-C1-C5アルキルアルコキシ、C1-C5アルコキシまたは-O-C1-C5アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

10

R20は、H、-C1-C4アルキル、-C3-C6シクロアルキル、または-C1-C2アルキル-C3-C6シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、-OH、または-O-C1-C5アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

nは0、1または2であり、

環Bは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つのR30置換基で置換されており、各R30置換基は、独立して、H、ハロゲン、-C1-C4アルキル、-C3-C6シクロアルキル、-OH、または-O-C1-C5アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、-OH、-C1-C5アルキルアルコキシ、または-O-C1-C5アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、環Bの同じまたは異なる炭素原子上の2つのR30基は、連結して、環Bと共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

20

R40は、-C(O)-R60、-CH2R60、-C(O)-C1-C5アルキル、または-C(O)-C3-C6シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、-OH、ハロゲン、アルキン、または-CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R50は、-C1-C5アルキル、または-C3-C6シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、-OH、または-O-C1-C5アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

30

R60は、-C1-C5アルキル、-C3-C6シクロアルキル、-C1-C5アルキル-C3-C6シクロアルキル、-NR70R80、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、-CN、アルキン、-OH、トリフルオロメチル、-O-C1-C5アルキル、または-O-C3-C6シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R70およびR80は、独立して、H、-C1-C5アルキル、-C1-C5アルコキシ、または-C3-C5シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、-OH、または-CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R70およびR80は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、該複素環式環は、ハロゲン、-OH、NH2、NHMe、NMe2、または-CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

40

R90は、H、-C1-C5アルキル、-C3-C6シクロアルキル、およびNR70R80から選択され、該アルキル、複素環、またはシクロアルキル基は、ハロゲン、-OH、NH2、NHMe、NMe2、または-CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)

【請求項3】

式(III)の化合物、またはその誘導体。

50

10



20

30

40

50

50

50

50

50

R600は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_{700}R_{800}$ 、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R700およびR800は、独立して、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R700およびR800は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、

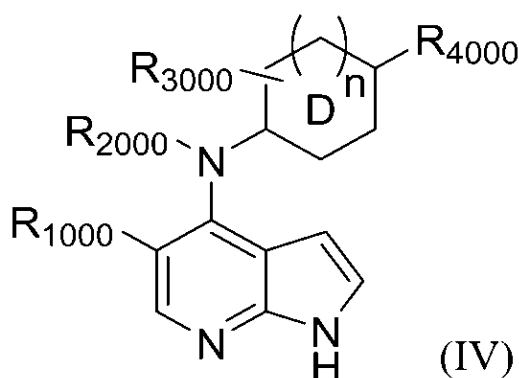
R900は、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、およびNR700R800から選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)

【請求項4】

10

式(IV)の化合物、またはその誘導体。

【化4】



20

(式中、

R1000は、CNまたはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原子においてHまたは C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されていてもよく、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、H、ハロゲン、CN、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、 $-SO_2R9000$ 、 $-NH-SO_2R9000$ 、 $-O-SO_2R9000$ 、 $-CH_2-SO_2R9000$ 、 $(CH_2)_nCOR9000$ 、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されており、各アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH-C_1-C_5$ アルキル、CN、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、 C_1-C_5 アルコキシまたは $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

30

R2000は、H、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-C_1-C_2$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

nは0、1または2であり、

環Dは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つのR3000置換基で置換されており、各R3000置換基は、独立して、H、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

40

環Dの同じまたは異なる炭素原子上の2つのR3000基は、連結して、環Dと共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

R4000は、 $-C(O)-R6000$ 、 $-CH_2R6000$ 、 $-C(O)-C_1-C_5$ アルキル、または $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキン、または $-CN$ から選択される1つまたは複

50

数の基で置換されていてもよく、

R5000は、 $-C_1-C_5$ アルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R6000は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR7000R8000$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

10

R7000およびR8000は、独立して、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R7000およびR8000は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、

R9000は、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、および $NR7000R8000$ から選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい)

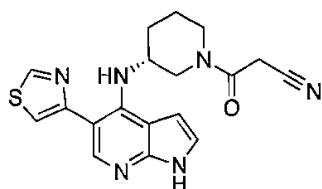
20

【請求項5】

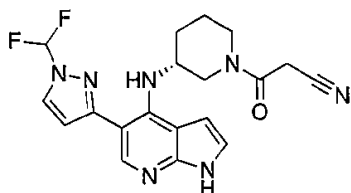
30

40

50

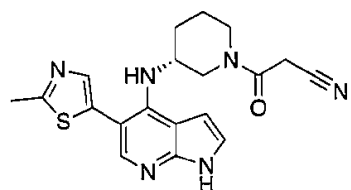


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

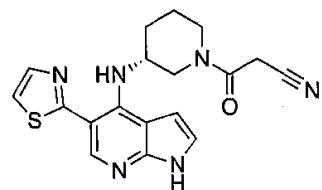


(R)-3-(3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

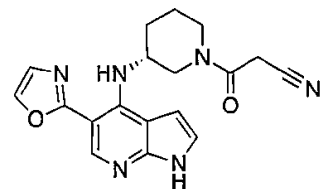


(R)-3-(3-((5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

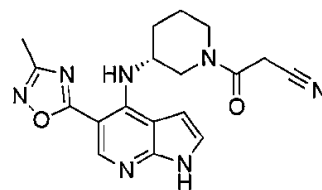


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

20

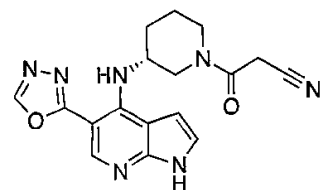


(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



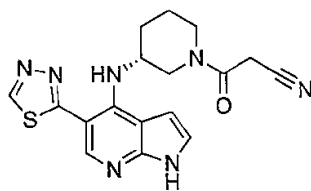
(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

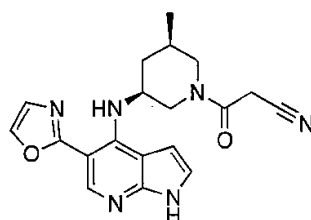


(R)-3-(3-((5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

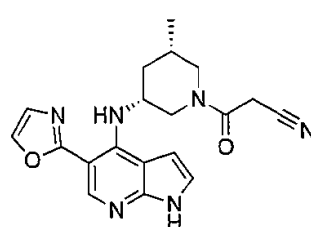


rac-(R)-3-(3-((5-(1,3,4-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

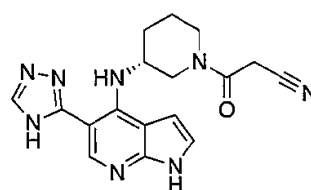


3-((3R,5S)-3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

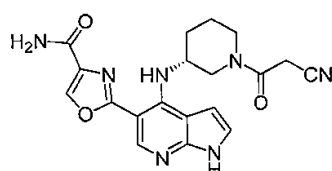


3-((3S,5R)-3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

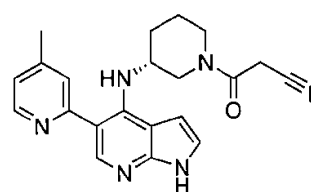


(R)-3-(3-((5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

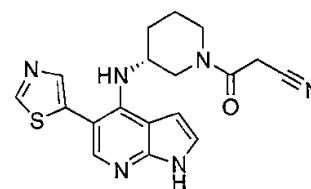


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド、



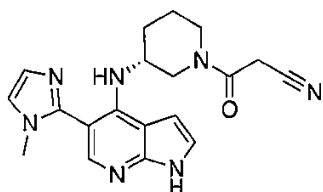
(R)-3-(3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

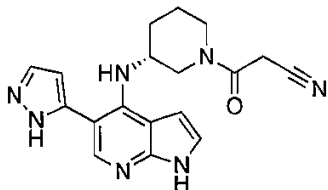


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

40

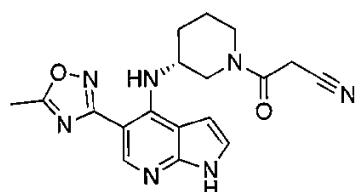


(R)-3-(3-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

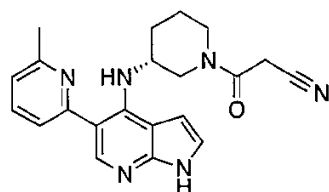


(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

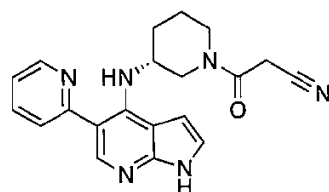


(R)-3-(3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

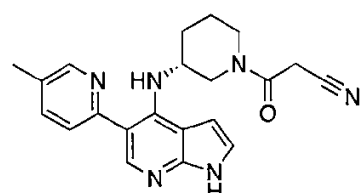


(R)-3-(3-((5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

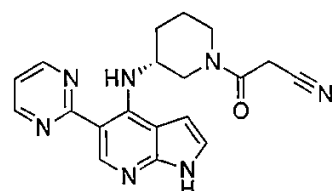


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、



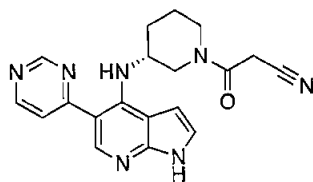
(R)-3-(3-((5-(5-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

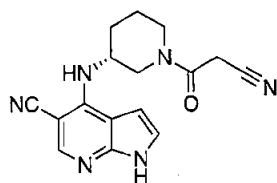


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

40

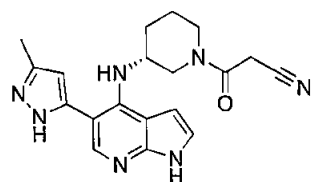


(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

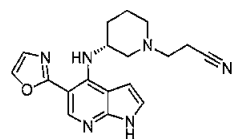


(R)-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル、

10

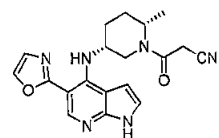


(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

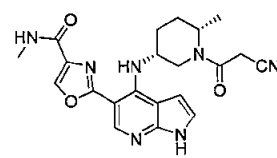


(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

20

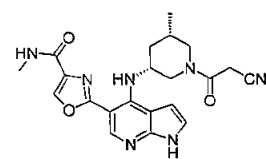


3-((2S,5R)-2-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

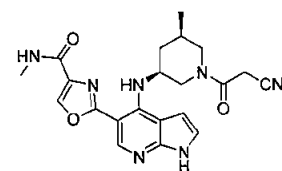


2-(4-(((3R,6S)-1-(2-シアノアセチル)-6-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド、

30

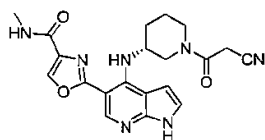


2-(4-(((3R,5S)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド、

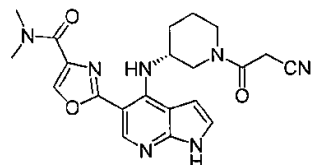


2-(4-(((3S,5R)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド、

40

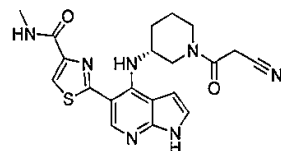


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド、

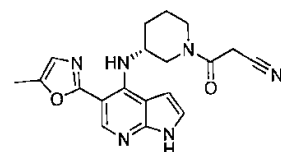


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチル-オキサゾール-4-カルボキサミド、

10

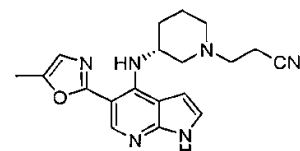


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド、

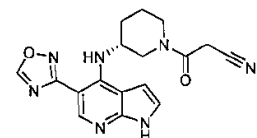


(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

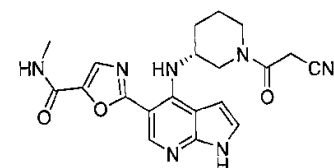


(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) プロパンニトリル、

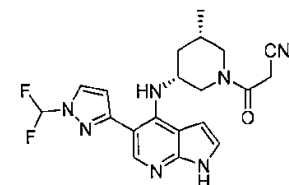


(R)-3-(3-((5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

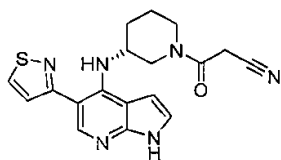


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド、

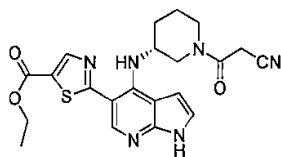


3-((3R,5S)-3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

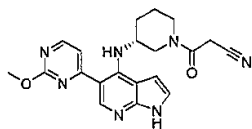


(R)-3-(3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

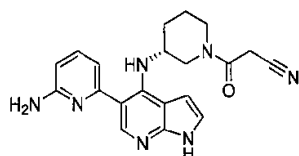


(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキシレート、

10

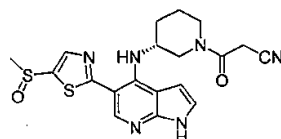


(R)-3-(3-((5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

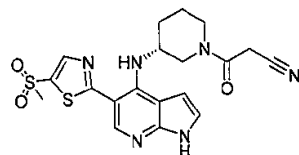


(R)-3-(3-((5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

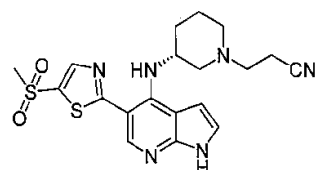


3-((3R)-3-((5-(5-(メチルスルフィニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

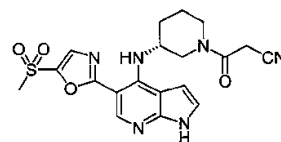


(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

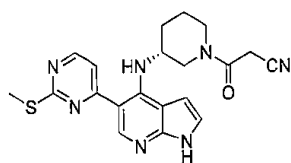


(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

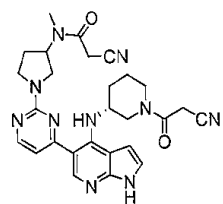


(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

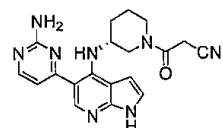
40



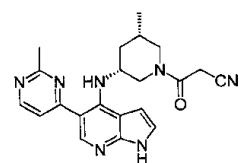
(R)-3-(3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



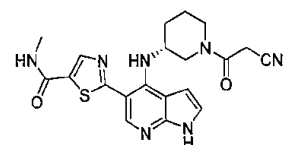
2-シアノ-N-(1-(4-(4-((R)-1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド、



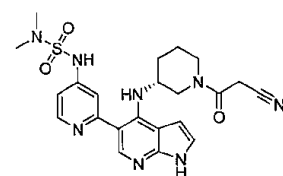
(R)-3-(3-((5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



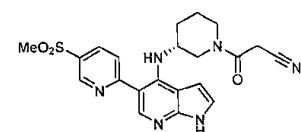
3-((3S,5R)-3-メチル-5-((5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



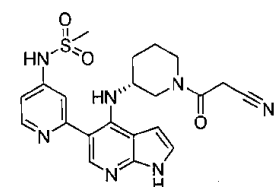
(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド、



(R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)N,N-ジメチル硫酸ジアミド、



(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



(R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド、

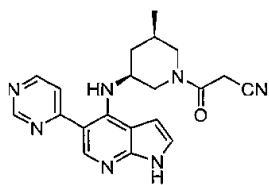
10

20

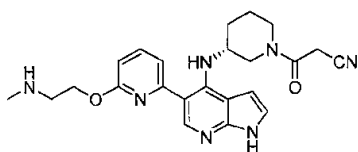
30

40

50

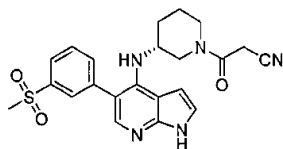


3-((3R, 5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

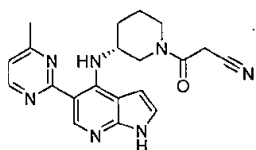


(R)-3-3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

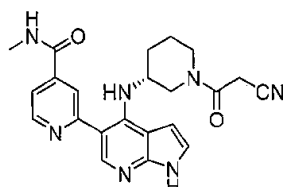


(R)-3-3-((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

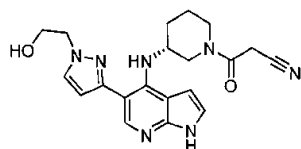


(R)-3-3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

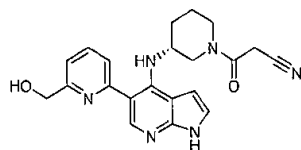


(R)-2-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソニコチンアミド、

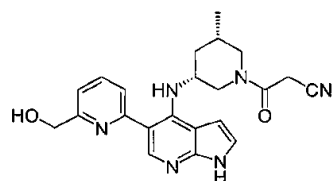


(R)-3-3-((5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

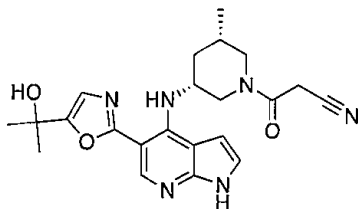
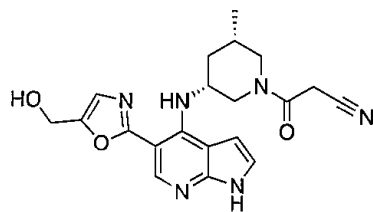
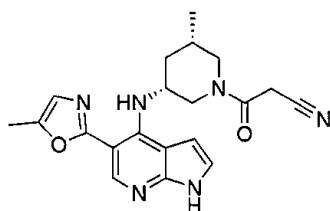
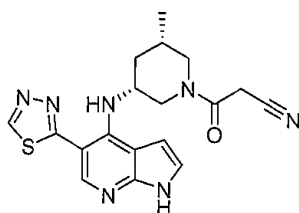
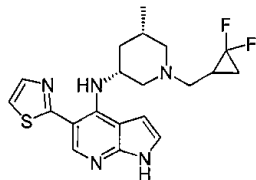
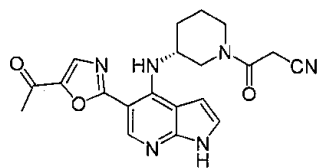
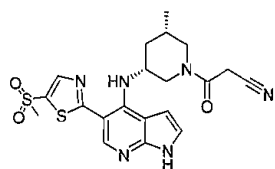


(R)-3-3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40



3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

(R)-3-(3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

N-((3R, 5S)-1-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン、

3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

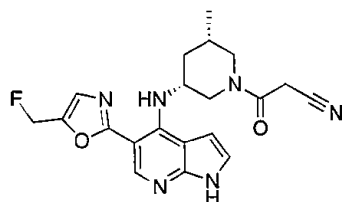
10

20

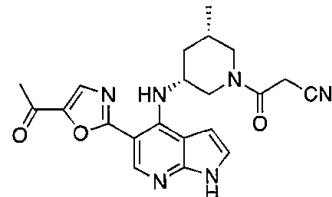
30

40

50

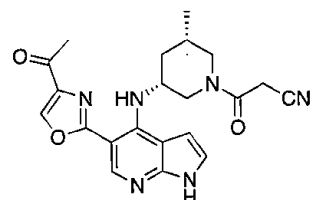


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

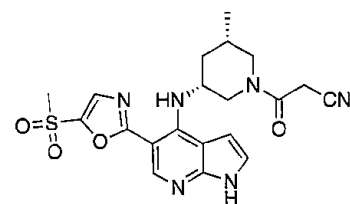


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

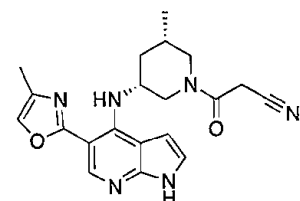


3-((3R, 5S)-3-((5-(4-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

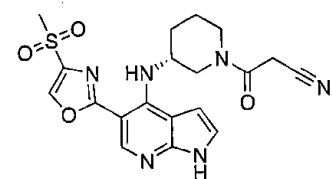


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

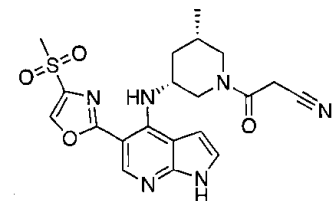


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



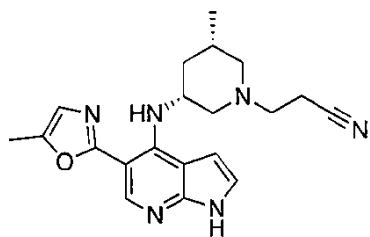
(R)-3-((3-((5-(4-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

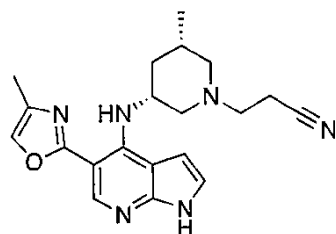


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

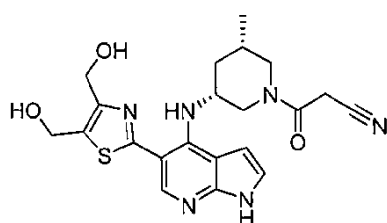


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、



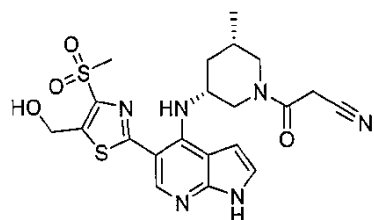
3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

10

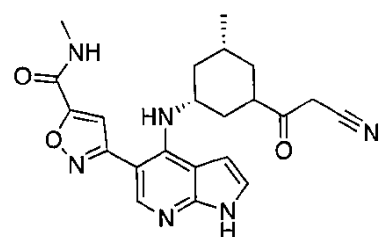


3-((3R, 5S)-3-((5-(4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

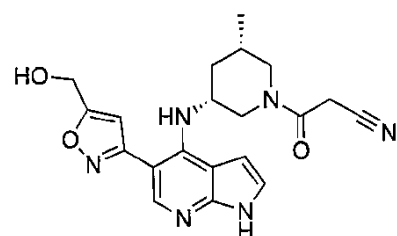


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-4-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



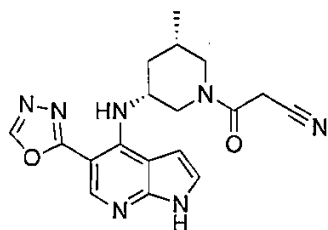
3-(4-(((1R, 5R)-3-(2-シアノアセチル)-5-メチルシクロヘキシル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド、

30

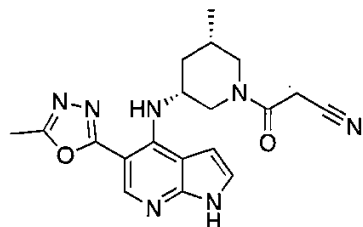


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

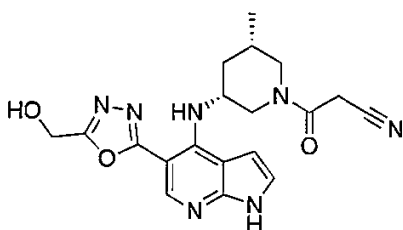


3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



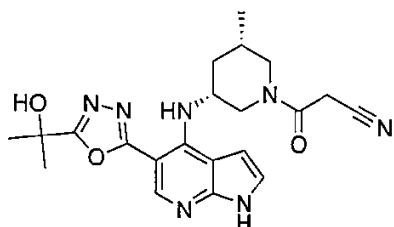
3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

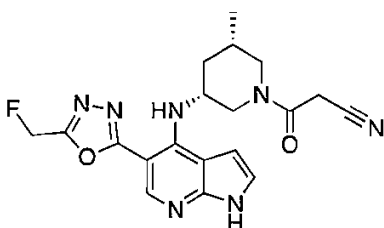


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

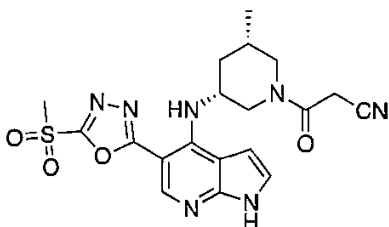


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



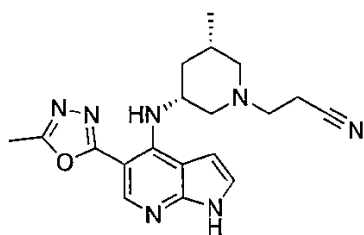
3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

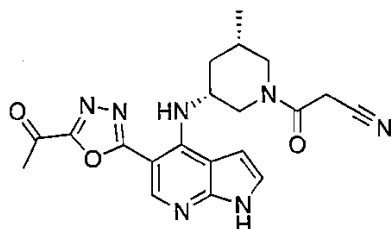


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

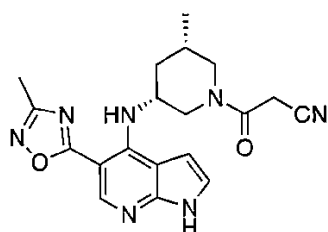


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-
1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ
[2, 3-b] ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-
1-イル) プロパンニトリル、



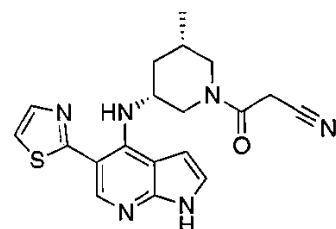
3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチル-1, 3, 4-オキ
サジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリ
ジン-4-イル) アミノ) -5-メチルピペリジン-1-
イル) -3-オキソプロパンニトリル、

10

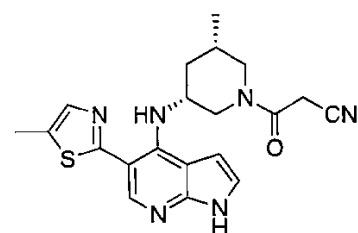


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(3-メチル-
1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ
[2, 3-b] ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-
1-イル) -3-オキソプロパンニトリル、

20

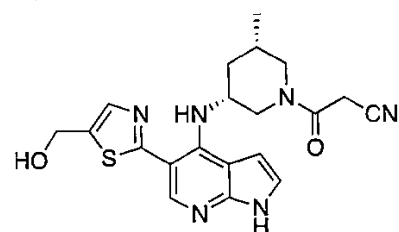


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(チアゾール-2-
イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) ア
ミノ) ピペリジン-1-イル) -3-オキソプロパン
ニトリル、



3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルチア
ゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-
4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -3-オキシ
プロパンニトリル、

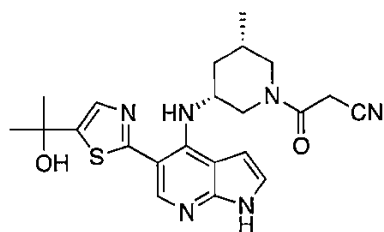
30



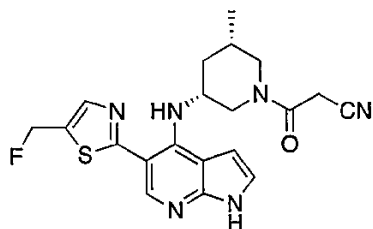
3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル) チ
アゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン
-4-イル) アミノ) -5-メチルピペリジン-1-イ
ル) -3-オキソプロパンニトリル、

40

50

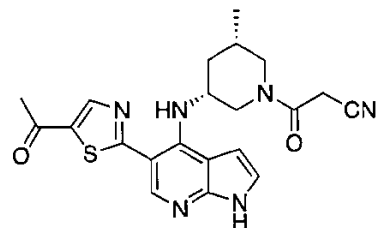


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



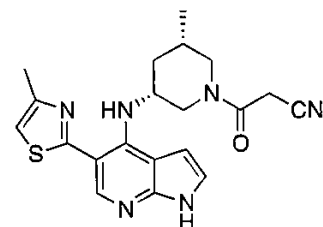
3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

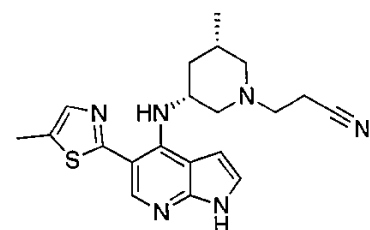


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(アセチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

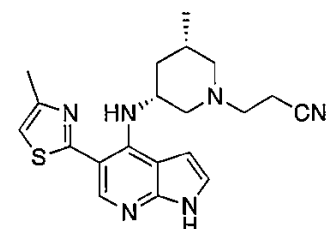


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



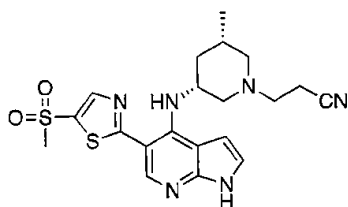
3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

30

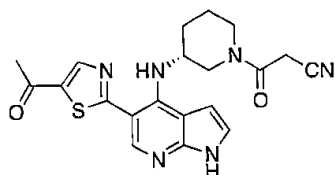


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

40

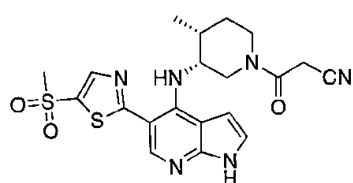


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル、

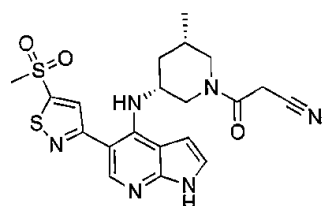


(R)-3-(3-((5-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

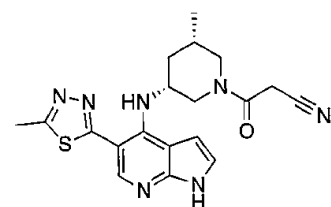


3-((3R, 4R)-4-メチル-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

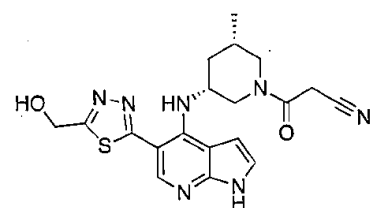


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

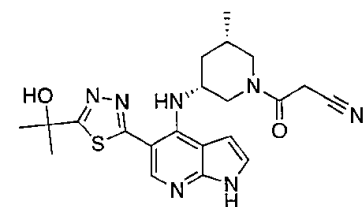


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



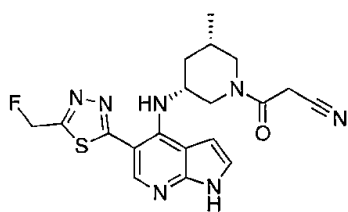
3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

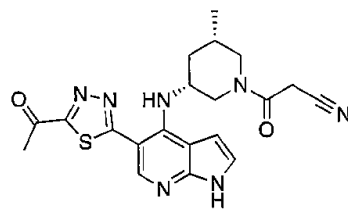


3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

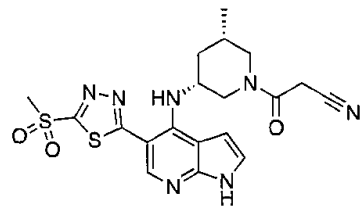


3-((3R,5S)-3-((5S)-5-(フルオロメチル)-
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピ
ペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリ
ル、

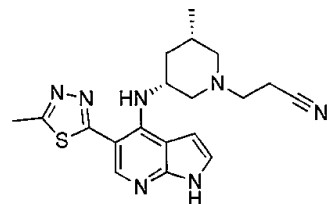


3-((3R,5S)-3-((5S)-5-(アセチル-1,3,4-チア
ジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジ
ン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イ
ル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

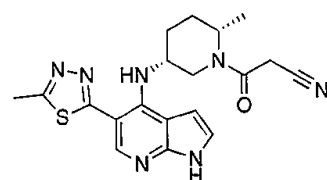


3-((3S,5R)-3-メチル-5-((5S)-5-(メチルスル
ホニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-
ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペ
リジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



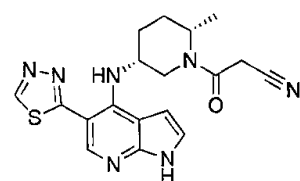
3-((3S,5R)-3-メチル-5-((5S)-5-(メチル-
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-
1-イル)プロパンニトリル、

20

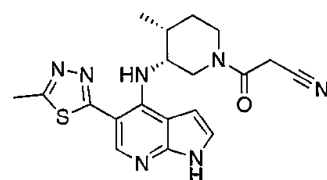


3-((2S,5R)-2-メチル-5-((5S)-5-(メチル-
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-
1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

30

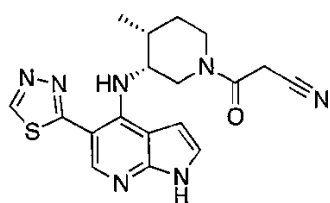


3-((2S,5R)-5-((5-(1,3,4-チアジアゾール-
2-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)
アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキ
ソプロパンニトリル、

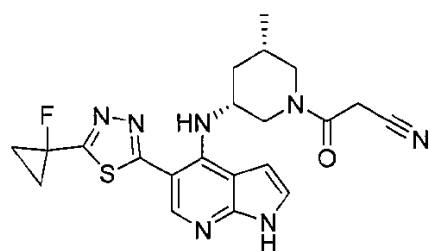


3-((3R,4R)-4-メチル-3-((5S)-5-(メチル-
1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ
[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-
1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

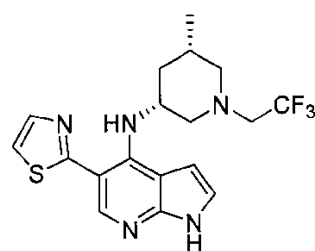


3-((3R, 4R)-3-((5-(1,3,4-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



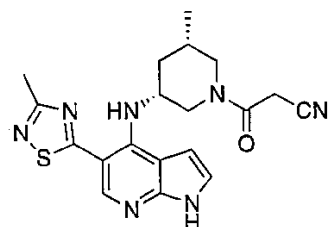
3-((3R, 5S)-3-((5-(1-フルオロシクロプロピル)-1,3,4-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

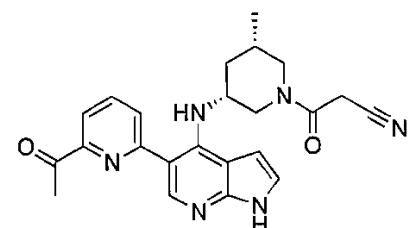


N-((3R, 5S)-5-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン、

20

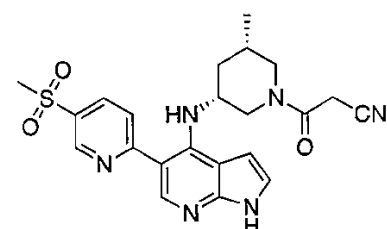


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(3-メチル-1,2,4-チアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



3-((3R, 5S)-3-((5-(6-アセチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

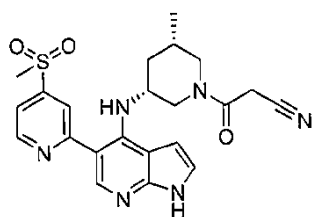
30



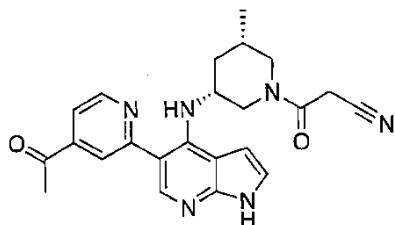
3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

50

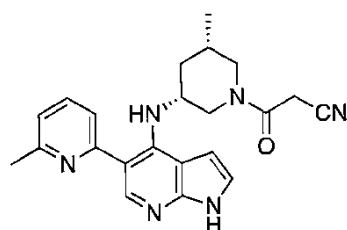


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



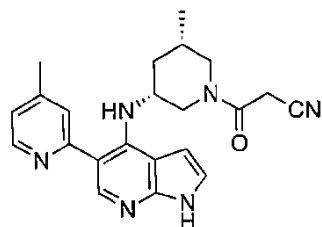
3-((3R, 5S)-3-((5-(4-アセチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

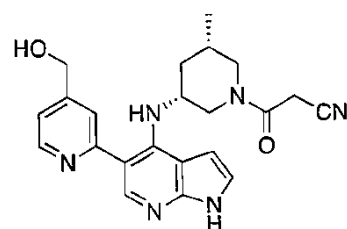


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

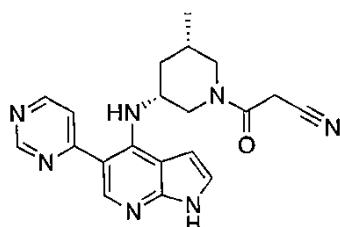


3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



3-((3R, 5S)-3-((5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

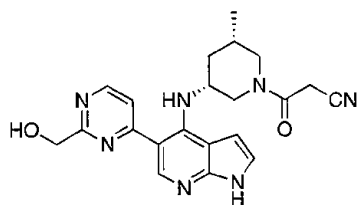
30



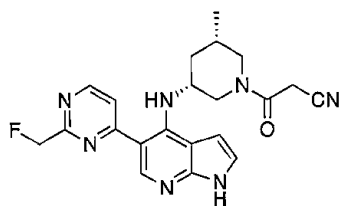
3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

40

50

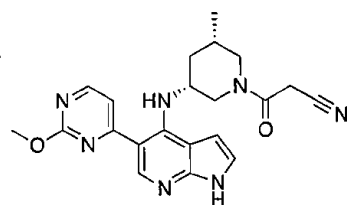


3-((3R, 5S)-3-((5-(2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

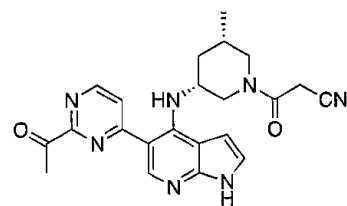


3-((3R, 5S)-3-((5-(2-(フルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

10

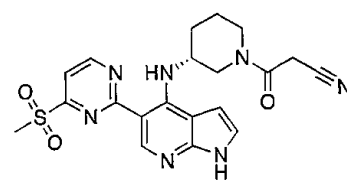


3-((3R, 5S)-3-((5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

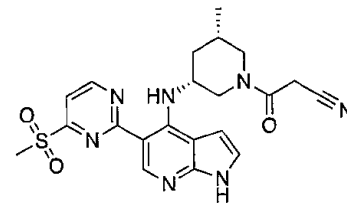


3-((3R, 5S)-3-((5-(2-アセチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

20

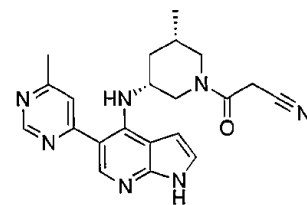


(R)-3-((3-((5-(4-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、



3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、

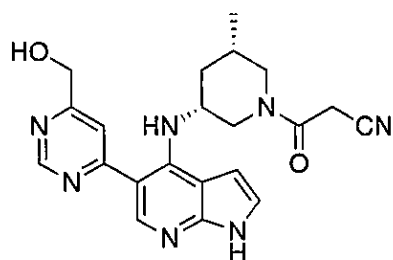
30



3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル、および

40

50

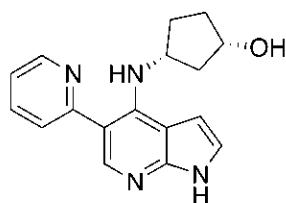


3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

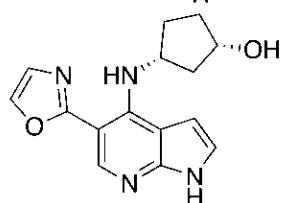
10

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

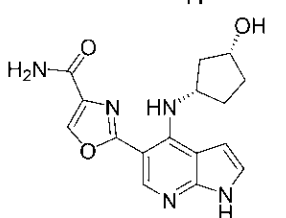
【請求項 6】



(1S, 3R)-3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール、



(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール、および



2-(4-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

20

30

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1～6 に記載の化合物、その誘導体、またはその組合せおよび薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 8】

それを必要とする対象において JAK 媒介性疾患を処置する方法であって、JAK 媒介性疾患を有する対象に、請求項 1～7 に記載の化合物、その誘導体、またはその組合せを、JAK 媒介性疾患を処置するのに有効な量で投与することを含む、前記方法。

【請求項 9】

他の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記 JAK 媒介性疾患が、自己免疫障害または自己免疫応答、免疫応答の広範な活性化、細菌感染症、ウイルス感染症、炎症、慢性および／もしくは急性炎症性障害もしくは状態、ならびに／または自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物、または心血管障害もしくは脳血管障害、皮膚障害、掻痒症、脱毛障害、がんまたは悪性腫瘍、自己免疫性結合組織疾患および自己免疫性状態；ステイル病、成人発症型ステイル病、Th17 関連炎症、多発軟骨炎（例えば再発性多発軟骨炎）；筋炎、多発性筋炎、自己免疫性筋炎、皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎；重症筋無力症；関節炎（例えば関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性若年性関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、炎症性関節炎、炎症性腸疾患

50

関連関節炎、特発性関節炎、若年性特発性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎）、椎骨炎／脊椎関節炎／脊椎関節症（強直性脊椎炎）、痛風、強皮症（全身性強皮症、若年性強皮症）、ライター症候群／反応性関節炎、ライム病、狼瘡／全身性エリテマトーデス（SLE）、エリテマトーデス、小児性全身性エリテマトーデス、皮膚ループス（準急性皮膚ループス、慢性皮膚ループス／円板状ループス、凍瘡エリテマトーデス）、リウマチ性多発筋痛症、腱付着部炎、混合性結合組織疾患、腱付着部症、心炎、心筋炎、血管新生障害、骨髓異形成症候群、アテローム性動脈硬化症、再狭窄（アテローム硬化型冠動脈の再狭窄）、急性冠不全症候群、心筋梗塞、心臓同種異系移植血管障害、移植動脈症；血管炎（大血管血管炎、小血管血管炎、巨細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、血管炎症候群：高安動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット氏病を含む）、乳児発症性のインターフェロン遺伝子刺激物質（STING）関連血管障害（SAVI）；消化器疾患、小腸結腸炎、大腸炎、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、過敏性腸症候群、腸炎症候群／痙攣性結腸、セリアック病；急性および慢性膵炎；原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬変症、例えば、原発性胆汁性肝硬変または脂肪肝疾患による肝硬変症（例えば、アルコール性および非アルコール性脂肪変性）；食道炎、胃炎、胃および十二指腸潰瘍、腹膜炎；腎症、免疫媒介性糸球体腎症、自己免疫性腎症、膜性糸球体症、慢性進行性腎症、糖尿病性腎臓疾患／糖尿病性腎症、腎臓線維症、腎臓虚血性／再灌流傷害、HIV関連腎症、尿管閉塞性腎症、糸球体硬化症、タンパク質尿、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、免疫媒介性腎症である腎症、自己免疫性腎症、慢性進行性腎症、糖尿病性腎症、腎臓線維症、関連の虚血性／再灌流傷害、HIV関連腎症、尿管閉塞性腎症、糸球体腎炎、慢性腎臓疾患（例えば、糖尿病性腎症）、高血圧誘発性腎症、糸球体硬化症、タンパク質尿、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、糖尿病性腎臓疾患、ループス腎炎；間質性膀胱炎；歯周炎、歯肉炎；肺炎症、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、アレルギー性気管支肺真菌症、アスピリン誘発製喘息、成人発症型喘息、固定性気流閉塞を伴う喘息、運動誘発喘息、咳喘息、職業関連喘息、夜間（夜行性）喘息、肥満を伴う喘息、好酸球性喘息、ステロイド耐性喘息／重症喘息、外因性喘息、内因性／原因不明の喘息、チャグストラウス症候群、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患（肺線維症、特発性肺線維症）、急性肺損傷、肺線維症（例えば、特発性肺線維症または嚢胞性線維症）、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、急性肺損傷、薬物誘発性肺損傷；メニエール病；眼の障害、（例えば）、眼の炎症、ブドウ膜炎、ドライアイ／乾性角結膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎／角膜症、脈絡膜炎、レチナール血管炎、視神経炎、網膜症（糖尿病性網膜症、免疫介在性網膜症、黄斑変性、湿性黄斑変性、乾性（加齢に伴う）黄斑変性）を含めたものなど；肥満細胞症、鉄欠損症貧血、尿毒症、好酸球増加症候群（HES）、全身性肥満細胞疾患（SMCD）、骨髓異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病；骨吸収疾患；神経変性障害、神経系／神経筋の障害（例えば）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）（家族性ALS、散発性ALS）、アルツハイマー病、重症筋無力症、ランバートイートン筋無力症候群（LEMS）、ギランバレー症候群、髄膜炎、脳炎、外傷性脳傷害；神経系損傷、寄生虫妄想症、ニューロンプロセスおよび感覚性認知の異常調節、脳卒中／ニューロンの虚血、脊髄損傷、末梢神経障害、幻触、脊髄損傷、精神疾患；疼痛（急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または線維筋痛）知覚異常、神経刺激、末梢神経障害；掻痒症／かゆみ（アトピー性掻痒症、乾性掻痒症、乾癬関連の掻痒症／乾癬のかゆみ／乾癬関連のかゆみ）、急性掻痒症、慢性掻痒症、特発性掻痒症、慢性特発性のかゆみ、胆管性のかゆみ、肝胆道関連のかゆみ、腎臓関連のかゆみ／腎臓のかゆみ、尿毒性かゆみ、胆汁うっ滞、妊娠時の肝内胆汁うっ滞、慢性単純性苔癬関連の掻痒症、リンパ腫関連のかゆみ、白血病関連のかゆみ、結節性痒疹、アトピー性皮膚炎関連のかゆみ、アトピー性かゆみ／アトピー性掻痒症、水疱性かゆみ、腕橈骨の掻痒症、神経原性かゆみ、神経障害性かゆみ、背部錯感覚症、HIVのそう痒性丘疹状発疹、心因性かゆみ、水泳性痒疹、掻痒症または尿毒性かゆみ、じんま疹性かゆみ；皮膚の障害（例えば）、皮膚の

10

20

30

40

50

薬物反応／薬疹、乾燥症／乾燥皮膚、皮膚発疹、皮膚増感作用、皮膚刺激、日焼け、髭剃り疹、ヒトジラミ、アタマジラミ／シラミ寄生症、毛ジラミ、皮膚幼虫移行症、疥癬、寄生虫感染症、昆虫寄生、じんま疹性／発疹、丘疹状じんま疹、虫刺され、昆虫刺傷、フケ、皮膚上の異物またはデバイス、真菌感染症、ヘルペス、水痘／水疱瘡、好酸球性毛包炎、妊娠時の皮膚病／妊娠時のそう痒性じんま疹性丘疹およびプラーク（P U P P）、炎症性皮膚病、好中球皮膚病、組織球好中球皮膚病、腸バイパス症候群皮膚病、乾癬／尋常性乾癬、扁平苔癬、硬化性苔癬、ざ瘡（尋常性ざ瘡、面皰性のざ瘡、炎症性ざ瘡、小節嚢胞性ざ瘡、瘢痕性ざ瘡、ケロイドざ瘡項部）、アトピー（アレルギー性接触感作、アレルギー性皮膚炎）皮膚炎（アトピー性皮膚炎／湿疹、接触性皮膚炎、光線皮膚炎、脂漏性皮膚炎、うっ血皮膚炎、急性熱性好中球皮膚病（スイート症候群）、リポジストロフィおよび高温症候群を伴う慢性非定型好中球皮膚病（C A N D L E 症候群）、化膿性汗腺炎、発疹、壊疽性膿皮症、脱毛症（眉脱毛症、鼻孔間毛髪脱毛症、瘢痕性脱毛症（例えば、瘢痕性の脱毛症、頭頂部遠心性瘢痕性脱毛症、扁平毛孔性苔癬、前頭部線維形成性脱毛症、脱毛性毛包炎）、非瘢痕性脱毛症（円形脱毛症（A A）（斑点状A A、全頭脱毛症（A T）、汎発性脱毛症（A U）、蛇行性パターン円形脱毛症、シサイフォ(sisaihpo)パターン円形脱毛症）、アンドロゲン性／男性ホルモン性脱毛症（A G A）／男性および女性パターンのA G A）、休止期脱毛、頭部白癬、貧毛症（遺伝性単純性貧毛症）、扁平毛孔性苔癬（前頭部線維形成性脱毛症）、点状掌蹠角皮症、持久性隆起性紅斑（E E D）、好中球性漏出分泌汗腺炎、柵状好中球肉芽腫性皮膚炎、好中球じんま疹性皮膚病、分節型尋常性白斑を含む白斑（単分節型尋常性白斑、二分節型尋常性白斑、多分節型尋常性白斑）非分節型尋常性白斑（指趾、顔面、または四肢顔面型尋常性白斑、顔面中央型尋常性白斑、粘膜型尋常性白斑、コンフェッティ型尋常性白斑、三色尋常性白斑、辺縁炎症性尋常性白斑、四色尋常性白斑、青色尋常性白斑、ケブネル現象、尋常性白斑、汎発型尋常性白斑、全身型尋常性白斑）、混合型尋常性白斑／分節型関連の非分節型尋常性白斑、限局型尋常性白斑、単独の粘膜型尋常性白斑または白毛症（体毛を含む）を伴うもしくは伴わない尋常性白斑；水疱性疾患、免疫水疱性疾患（水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、線状I g A 疾患）、妊娠性類天疱瘡、色素性乾皮症；線維症および瘢痕性の障害：類線維腫、肝臓線維症、肺線維症、特発性肺線維症、軽度の瘢痕、例えば、強皮症、線維症の増大、ケロイド、手術後瘢痕；創傷治癒、手術瘢痕、放射線誘発性線維症（例えば、頭頸部、消化器系または肺）、C N S 瘢痕、消化管または消化器系線維症、腎臓線維症、肝臓または胆管線維症、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、C 型肝炎、または肝細胞癌）、心臓線維症（例えば、心内膜心筋線維症または心房線維症）、眼用瘢痕、線維性硬化症、瘢痕増大、外傷または疥癬治癒、ケロイド、縦隔線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症／オーモンド病、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症；シェーグレン症候群、サルコイドーシス、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期性症候群（マックルウェルズ症候群、家族性低温性自己炎症症候群／家族性寒冷じんま疹／T N F 受容体関連周期性症候群、新生児期発症多臓器性炎症性疾患）、過酸素症誘発性炎症、再灌流傷害、手術後外傷、組織傷害、高温症候群；糖尿病（I 型糖尿病、II 型糖尿病）／真性糖尿病、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、キャッスルマン病、副甲状腺機能亢進症、更年期障害、肥満、ステロイド耐性、耐糖能障害、メタボリックシンドローム、甲状腺疾患、下垂体炎；全身性免疫老化；自己免疫性萎縮性胃炎、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性睾丸炎、グッドパスチャー病、シェーグレン症候群、自己免疫性血小板減少症、交感神経性眼炎；自己免疫疾患の2次的血液系所見（例えば、貧血）、自己免疫性溶血性症候群（自己免疫性溶血性貧血）、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性血小板減少症、シリコンインプラント関連自己免疫疾患、薬物誘発性自己免疫病、H I V 関連自己免疫性症候群、金属誘発性自己免疫病、自己免疫性難聴、自己免疫性甲状腺障害；過敏性反応を含むアレルギーおよびアレルギー反応、例えば、I 型過敏性反応（例えば、アナフィラキシーを含む）、II 型過敏性反応（例えば、グッドパスチャー病、自己免疫性溶血性貧血）、III 型過敏性反応疾患（例えばアルチュス反応、血清病）、およびIV 型過敏性反応（例えば接触性皮膚炎、同種移植片

10

20

30

40

50

拒絶反応)；急性および慢性感染症、敗血症症候群（敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、外毒素誘発性毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、真菌性敗血症、トキシックショック症候群）；急性および慢性感染症、敗血症症候群（敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、外毒素誘発性毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、真菌性敗血症、トキシックショック症候群）；拒絶：移植片対宿主反応／移植片対宿主疾患、同種移植片拒絶反応（例えば、急性同種移植片拒絶反応または慢性同種移植片拒絶反応）、早期の移植拒絶；悪性腫瘍、がん、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、奇形腫、転移性および骨障害、内部がん、骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺のがん（例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌）、肝臓のがん（肝臓がん）、膵臓、神経、脳のがん（例えば、神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、およびシュワン細胞腫）、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓のがん（腎臓がん）、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺、眼のがん（眼の悪性腫瘍）、および皮膚のがん（黒色腫、角化棘細胞腫）；ならびに線維性がん、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、骨髄増殖性障害、新生物（造血性新生物、骨髄性新生物、リンパ新生物（骨髄線維症、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症）、白血病（急性リンパ性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病（CMMML）、または前骨髄球性白血病）、多発性骨髄腫および他の骨髄性悪性腫瘍（骨髄線維症を伴う骨髄性化生（MMM）、原発性骨髄線維症（PMF）、特発性骨髄線維症（IMF））、リンパ腫（ホジキン病、皮膚リンパ腫（皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉腫）、リンパ腫（例えば

10

20

、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、肥満細胞腫瘍、ホジキン病または非ホジキン病）；カポジ肉腫、横紋筋肉腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、甲状腺濾胞細胞がん；外因性オピオイドまたは合成オピオイド蓄積の増加、錯感覚性背痛、強迫性障害、強迫性障害関連ノスタルジア、ならびにこれらの組合せからなる群から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

他の治療剤が、化学療法剤、抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、免疫不全障害を処置するための薬剤、およびこれらの組合せから選択される、請求項9に記載の方法。

30

【請求項12】

JAK媒介性疾患が炎症性腸疾患である、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

投与の際に、化合物が、対象において腸に限定された方式でJAK活性を阻害する、請求項12に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

新規ピロロピリジン化合物および組成物ならびに疾患の処置のための医薬品としてのこれらの適用が本明細書中に開示される。

40

【背景技術】

【0002】

ヤヌスキナーゼ（JAK）は、I型およびII型サイトカイン受容体から発生するシグナルを変換するのに必要不可欠であり、その酵素活性がサイトカインの生物学的活性に不可欠な非受容体チロシンキナーゼのサブグループである。JAKキナーゼファミリーは、4つのファミリーメンバー：JAK1、JAK2、JAK3およびTyk2からなり、これらのキナーゼは免疫系、ならびにさらに広くは、他の組織においてサイトカインシグナル伝達の制御の中心である。JAKのキナーゼ活性はJAKそれ自体、サイトカイン受容体の細胞内部分、および転写因子のSTATファミリーメンバーを含む他のいくつかの基質に向けられている。STAT（STAT1からSTAT6）は、免疫細胞を含む多くの細

50

胞型における遺伝子転写に対して特定のおよび明確な作用を有し、細胞増殖および分化などのプロセスにおいて重要である。これらのキナーゼが免疫および炎症において広範な役割を有することから、疾患の原因が J A K キナーゼシグナル伝達にある疾患に介入すべく多くの小分子薬物が開発されてきた。最初に、これらの薬物は、臓器移植拒否反応の予防のため全身投与用に関与された。続いて、これらの薬物は、血液悪性腫瘍、ならびに自己免疫性および炎症性疾患、いくつか名前を挙げると、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、乾癬、アトピー性皮膚炎、脱毛症障害、および白斑などを含めたものに対する潜在的治療法として開発された。より最近になって、J A K キナーゼの全身阻害に関連する血液系、免疫抑制および代謝性の毒性により、これらの阻害剤の局所的薬剤としての局所送達に記載されている。中でも、これらは、円形脱毛症、アトピー性皮膚炎、白斑、乾癬、炎症性腸疾患、およびドライアイを含む。

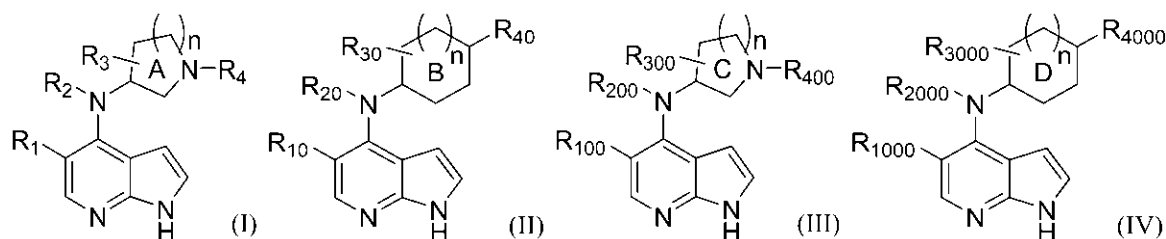
10

【発明の概要】

【0003】

本明細書での実施形態は、R 基、環標識、および n 値が本明細書で定義されている式 (I) ~ (IV) の構造またはその誘導体を有することを対象とする：

【化1】



20

新規ピロロピリジン化合物および組成物ならびに疾患の処置のための医薬品としてのこれらの適用が本明細書中に開示されている。ヒトまたは動物対象における J A K キナーゼ活性の阻害の方法もまた、J A K 媒介性状態の治療のために提供される。

【0004】

この文献は、優れた経口および局所的バイオアベイラビリティを有し、全身性自己免疫疾患に対して有用な化合物、ならびに限定された安定性、したがって限定された全身暴露を有するように設計され、したがって、局所的（例えば、局所用）ドラッグデリバリーに最も良く適合した化合物を記載する。

30

【0005】

サイトカインで活性化したサイトカイン受容体のシグナル伝達が受容体細胞質ドメインに会合する J A K キナーゼを介して生じることが示されている。受容体の刺激は、J A K の活性化および会合する受容体鎖の細胞質ドメインのその後のリン酸化をもたらす。これは S H 2 -結合ドメインを作り出し、このドメインは、S T A T（シグナル伝達物質および転写の活性因子）として公知の潜在型細胞質転写因子を集める働きをする。リン酸化されたサイトカイン受容体に結合している間、S T A T それ自体はチロシン残基上でリン酸化される。これは、S H 2 -ドメイン媒介性ホモダイマーおよびヘテロダイマーの形成および核への移行をもたらす。ここまで来ると、これらタンパク質は、元のサイトカイン受容体の活性化に関連する遺伝子の転写を誘発する。この一連の事象（数分での S T A T タンパク質のリン酸化、および数時間での S T A T 誘発性遺伝子転写）は両方とも化合物の細胞性効力を特徴付けるのに適しており、また構造-活性関係に影響する。

40

【発明を実施するための形態】

【0006】

本発明の組成物および方法を記載する前に、本発明は、記載されている特定のプロセス、製剤、組成物、または方法論に限定されないことを理解されたい。これらは変動し得るからである。本記載に使用されている用語は、特定のバージョンまたは実施形態のみを記載することを目的とし、添付の特許請求の範囲のみに限定されることになる本明細書での実施形態の範囲を限定することを意図するものではないことも理解されたい。他に定義され

50

ていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等の任意の方法および材料を本明細書の実施形態を実施または試験するのに使用することができるが、好ましい方法、デバイス、および材料はここに記載されている。本明細書に記述されているすべての刊行物はこれら全体が参照により組み込まれている。本明細書のいかなる開示内容も、先行発明により、本明細書の実施形態がそのような開示に先行する権利が無いという承認として解釈されるべきではない。

【0007】

定義

本明細書で使用される場合および添付の特許請求の範囲において、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の言及を含むことにもまた注目されたい。よって、例えば、「JAK阻害剤」についての言及は、当業者に公知の1種または複数種のJAK阻害剤およびその同等物などについての言及である。

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、それが修飾する数値的な値を認定し、誤差の範囲内での変数としてこのような値を表示することを意図する。例えば、データのチャートまたは表で付与される平均値に対する標準偏差などの特定の誤差の範囲が列挙されていない場合、「約」という用語は、共に使用されている数の数値のプラスマイナス10%を意味すると考えられるべきである。したがって、約50%は45%～55%の範囲を意味する。

【0008】

「含む (including)」、「含有する」または「～を特徴とする」と同じ意味の転移語「含む (comprising)」は、両端の値を含むまたは制限のないものであり、追加の、列挙されていない要素または方法ステップを排除しない。含むという用語が転移句として使用されている実施形態または請求項では、このような実施形態はまた、「含む」という用語を「からなる」または「から本質的になる」という用語で置き換えることも想定し得る。

本明細書で使用される場合、「からなる (consists of)」または「からなる (consisting of)」という用語は、医薬組成物、組成物または方法が特定の特許請求された実施形態または請求項に具体的に列挙された要素、ステップ、または成分のみを含むことを意味する。

【0009】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「から本質的になる (consists essentially of)」という用語は、医薬組成物、または方法が特定の特許請求された実施形態または請求項に具体的に列挙された要素、ステップまたは成分のみを含み、特定の実施形態または請求項の基本的および新規の特徴に物質的に影響を与えない追加の要素、ステップまたは成分を含んでもよいことを意味する。例えば、特定された状態（例えば、栄養枯渇）を処置する組成物または方法における唯一の活性成分は、特定の実施形態または請求項において具体的に列挙された治療剤である。

本明細書で使用される場合、2つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであると定義された場合、「相互に排他的」である。例えば、2つの基が組み合わさってシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素である実施形態とは相互に排他的である。同様に、1つの基がCH₂である実施形態は、同じ基がNHである実施形態とは相互に排他的である。

【0010】

本明細書で使用される場合、「その誘導体」という用語は、その塩、その薬学的に許容される塩、そのエステル、その遊離酸形態、その遊離塩基形態、その溶媒和物、その共結晶、その重水素化誘導体、その水和物、そのN-オキシド、そのクラスレート、そのプロドラッグ、その多形、その立体異性体、その幾何異性体、その互変異性体、その互変異性体の混合物、そのエナンチオマー、そのジアステレオマー、そのラセミ体、その立体異性体

の混合物、その同位体（例えば、トリチウム、重水素）、またはこれらの組合せを指す。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、患者、例えば、哺乳動物への投与が許容される塩基または酸から調製した塩を指す。「薬学的に許容される塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するために、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。塩の性質は重大ではないが、ただし、塩は薬学的に許容されるものとする。このような塩は、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基からおよび薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導することができる。

【0011】

「腸に限定された(gut-restricted)」または「腸に限定された化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、著しい薬理学的応答を誘発するのに十分な、全身循環における曝露に到達することなく、腸内腔内で優先的に作用する化合物を指す。理論に拘束されることを意図することなく、これは、薬理作用のある物質、またはその代謝産物が、疾患処置と関係のない細胞、組織および器官／器官系へと全身暴露されることを最小限に抑えた結果として、分子の安全性の増強をもたらす。

10

【0012】

「改善する」という用語は、本明細書の実施形態の化合物が、これが提供される、適用されるまたは投与される組織の外観、形態、特徴および／または物理的特質のいずれかを変化させるということを伝えるために使用される。

「阻害する」という用語は、標的酵素の作用もしくは機能を限定する、予防するもしくは遮断する、および／または、疾患、状態もしくは障害に関連する1種もしくは複数の症状の開始を予防する、軽減するもしくは排除する、または疾患、状態もしくは障害を予防する、軽減するまたは排除することを意味する。

20

【0013】

値の範囲が開示されている場合、および「n1からn2まで」または「n1とn2の間」（式中、n1およびn2は数である）という表記が使用されている場合、他に特定されていない限り、この表記は、数そのものおよびこれらの間の範囲を含むことを意図する。この範囲は終端値との間および終端値を含めた整数または連続的なものであってもよい。例として、「2から6個の炭素」という範囲は、炭素は整数で存在するので、2、3、4、5、および6個の炭素を含むことを意図する。これに対して、例として、「1から3 μM（マイクロモル）」という範囲は、1 μM、3 μM、およびその間の有効数字の任意の数のすべて（例えば、1.255 μM、2.1 μM、2.9999 μMなど）を含むことを意図する。

30

【0014】

「アシル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、または任意の他の部分（カルボニルに結合している原子が炭素である）に結合しているカルボニルを指す。「アセチル」基とは—C(O)CH₃基を指す。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基とは、カルボニル基を介して親分子部分に結合しているアルキル基を指す。このような基の例として、メチルカルボニルおよびエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例として、ホルミル、アルカノイルおよびアロイルが挙げられる。

40

【0015】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、1つまたは複数の二重結合を有し、2～20個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルケニルは2～6個の炭素原子を含む。「アルケニレン」という用語は、2つまたはそれよりも多くの位置で結合している炭素炭素二重結合系、例えば、エテニレン〔(—CH=CH—)、(—C::C—)〕を指す。適切なアルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニルなどが挙げられる。他に特定されていない限り、「アルケニル」という用語は「アルケニレン」基を含むことができる。

50

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキルという用語が以下に定義されている通りである、アルキルエーテル基を指す。適切なアルキルエーテル基の例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

【0016】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、1～20個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルキルは1～10個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキルは1～8個の炭素原子を含む。アルキル基は本明細書で定義されたように置換されていてもよい。

10

アルキル基の例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノニル(*noyl*)などが挙げられる。「アルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、2つまたはより多くの位置で結合している直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される飽和脂肪族基、例えば、メチレン($-CH_2-$)を指す。他に特定されていない限り、「アルキル」という用語は「アルキレン」基を含むことができる。

【0017】

「アルキルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分に結合しているアルキル基を指す。適切なアルキルアミノ基は、モノジアルキル化またはジアルキル化されていてもよく、例えば、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*, *N*-ジメチルアミノ、*N*, *N*-エチルメチルアミノなどの基を形成する。

20

「アルキリデン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素炭素二重結合の1個の炭素原子が、アルケニル基が結合している部分に属する、アルケニル基を指す。

「アルキルチオ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキルという用語が上で定義された通りであり、硫黄が1回または2回酸化されていてもよいアルキルチオエーテル($R-S-$)基を指す。適切なアルキルチオエーテル基の例として、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが挙げられる。

30

【0018】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、1つまたは複数の三重結合を有し、2～20個の炭素原子を含有する直鎖または分枝の鎖炭化水素基を指す。ある特定の実施形態では、前記アルキニルは2～6個の炭素原子を含む。さらなる実施形態では、前記アルキニルは2～4個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、2つの位置で結合している炭素-炭素三重結合、例えば、エチニレン($-C:::C-$ 、 $-C\equiv C-$)を指す。

40

アルキニル基の例として、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イルなどが挙げられる。他に特定されていない限り、「アルキニル」という用語は「アルキニレン」基を含むことができる。

【0019】

「アミド」および「カルバモイル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、カルボニル基を介して親分子部分に結合している以下に記載されているようなアミノ基を指し、または逆もまた同様である。「*C*-アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されたような、または具体的に列挙された、指定された「*R*」基により定義されるような*R*および*R'*を有

50

する、 $-C(O)N(RR')$ 基を指す。「N-アミド」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、本明細書で定義されたような、または具体的に列挙された、指定された「R」基により定義されるようなRおよびR'を有する、 $RC(O)NH(R')$ -基を指す。「アシルアミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親部分に結合しているアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例はアセチルアミノ($CH_3C(O)NH-$)である。

【0020】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、ここで、RおよびR'は独立して水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、これらのいずれもが、それら自体置換されていてもよい。さらに、RおよびR'が組み合わさって、ヘテロシクロアルキルを形成してもよく、これらのいずれもが置換されていてもよい。

10

【0021】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、このような多環式環系と一緒に縮合している、1、2または3つの環を含有する炭素環式芳香族系を意味する。「アリール」という用語は、芳香族基、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、およびフェナントリルを包含する。

「アリールアルケニル」または「アラルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

20

「アリールアルコキシ」または「アラルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

「アリールアルキニル」または「アラルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキニル基を介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

30

「アリールアルカノイル」または「アラルカノイル」または「アロイル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アリール置換アルカンカルボン酸から誘導されたアシル基、例えば、ベンゾイル、ナフトイル(napthoyl)、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシンナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシンナモイルなどを指す。

アリールオキシという用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、オキシを介して親分子部分に結合しているアリール基を指す。

【0022】

「ベンゾ」および「ベンズ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、ベンゼンから誘導される二価の基 $C_6H_4=$ を指す。例としてベンゾチオフェンおよびベンゾイミダゾールが挙げられる。

40

「カルバメート」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、窒素または酸末端のいずれかから親分子部分に結合していてもよく、本明細書で定義されたように置換されていてもよいカルバミン酸エステル($-NHCOO-$)を指す。

「O-カルバミル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、RおよびR'が本明細書で定義された通りである、 $-OC(O)NRR'$ 基を指す。

「N-カルバミル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、RおよびR'が本明細書で定義された通りである、 $ROC(O)NR'$ -基を指す。

【0023】

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独の場合にはホルミル[$-$

50

C(O)H] を含み、組み合わせた場合には $-C(O)-$ 基である。

「カルボキシル」または「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、 $-C(O)OH$ 、またはカルボン酸塩の場合のような、対応する「カルボン酸」アニオンを指す。「 O -カルボキシ」基とは、 R が本明細書で定義された通りである、 $RC(O)O-$ 基を指す。「 C -カルボキシ」基とは $-C(O)OR$ 基を指し、 R は本明細書で定義された通りである。

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、示されている構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および示されている構造の同位体（例えば、トリチウム、重水素）を含むことを意図する。

【0024】

「シアノ」¹⁰ という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、 $-CN$ を指す。

「シクロアルキル」、または代わりに、「炭素環」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、各環式部分が 3 ~ 12 個の炭素原子環員を含有し、本明細書で定義されたように置換されていてもよいベンゾ縮合環系であってもよい、飽和または部分的に飽和した、単環式、二環式または三環式アルキル基を指す。ある特定の実施形態では、前記シクロアルキルは 5 ~ 7 個の炭素原子を含む。このようなシクロアルキル基の例として、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、テトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl)、インダニル、²⁰ オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチルなどが挙げられる。「二環式」および「三環式」とは、本明細書で使用される場合、両方の縮合環式、例えば、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレンならびに多環式（多中心性）の飽和または部分的に不飽和した種類を含むことを意図する。後者の種類の異性体は一般的に、ビシクロ [1, 1, 1] ペンタン、カンファー、アダマンタン、およびビシクロ [3, 2, 1] オクタンにより例示される。

【0025】

「エステル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で連結している 2 つの部分架橋するカルボキシ基を指す。

「エーテル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、炭素原子において連結している 2 つの部分架橋しているオキシ基を指す。³⁰

【0026】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分に結合しているハロアルキル基を指す。

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、1 個または複数の水素がハロゲンで置き換えられている、上で定義されたような意味を有するアルキル基を指す。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキルおよびポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、1 つの例として、基内にヨード、ブ⁴⁰ ロモ、クロロまたはフルオロ原子を有し得る。ジハロアルキル基およびポリハロアルキル基は、2 個またはそれよりも多くの同じハロ原子または異なるハロ基の組合せを有し得る。ハロアルキル基の例として、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」とは、2 つまたはそれよりも多くの位置で結合しているハロアルキル基を指す。例として、フルオロメチレン ($-CFH-$)、ジフルオロメチレン ($-CF_2-$)、クロロメチレン ($-CHCl-$) などが挙げられる。

【0027】

「ハロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合⁵⁰

わせて、1つまたは複数の水素がハロゲンで置き換えられている、上で定義されたような意味を有するシクロアルキル基を指す。モノハロシクロアルキル、ジハロシクロアルキルおよびポリハロシクロアルキル (polyhaloalkyl) 基が具体的に包含される。1つの例として、モノハロアルキル基は、基内にヨード、ブromo、クロロまたはフルオロ原子を有し得る。ジハロアルキル基およびポリハロアルキル基は2個またはそれよりも多くの同じハロ原子または異なるハロ基の組合せを有し得る。ハロアルキル基の例として、フルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、フルオロシクロブチル、クロロシクロブチル、およびクロロシクロペンチルが挙げられる。

【0028】

「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、完全に飽和したまたは1～3の不飽和度を含有し、述べられた数の炭素原子ならびにN、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子からなる、安定した直鎖もしくは分枝鎖、またはこれらの組合せを指し、ここで、NおよびS原子は酸化されていてもよく、Nヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配置されてもよい。2個までのヘテロ原子は、例えば、 $-CH_2-NH-OC(H)_3$ のように連続していてもよい。

10

【0029】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、5～15員の不飽和のヘテロ単環式の環、または縮合した単環式、二環式、または三環式環系を指し、縮合環の少なくとも1つは芳香族であり、N、O、およびSから選択される少なくとも1個の原子を含有する。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として1～4個のヘテロ原子を含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロアリールは、環員として1～2個のヘテロ原子を含む。ある特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、5～7個の原子を含む。この用語は、複素環がアリール環と縮合している、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合している、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合している、またはヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合している、縮合した多環式の基も包含する。ヘテロアリール基の例として、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニルなどが挙げられる。例示的三環式ヘテロ環式基として、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

20

30

【0030】

「ヘテロシクロアルキル」および、互換的な「複素環」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、少なくとも1個のヘテロ原子を環員として含有する、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和の（ただし、非芳香族）単環式、二環式、または三環式ヘテロ環式基をそれぞれ指し、前記各ヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択されてもよい。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキル (heterocycloalkyl) は1～4個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは1～2個のヘテロ原子を環員として含む。ある特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは3～8個の環員を各環内に含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは3～7個の環員を各環内に含む。またさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、5～6個の環員を各環内に含む。「ヘテロシクロアルキル」および「複素環」は、スルホン、スルホキシド、第3級窒

40

50

素環員のN-オキシド、ならびに炭素環式縮合およびベンゾ縮合環系を含むことを意図する。さらに、両方の用語はまた、複素環が本明細書で定義されたようなアリール基と、または追加の複素環基と縮合している系も含む。複素環基の例として、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。複素環基は、具体的に禁止されていない限り、置換されていてもよい。

10

【0031】

「ヒドラジニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、単結合で連結された2つのアミノ基、すなわち、-N-N-を指す。

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-OHを指す。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合しているヒドロキシ基を指す。

【0032】

「イミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、=N-を指す。

20

「イミノヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、=N(OH)および=N-O-を指す。

【0033】

「主鎖内で」という句は、本明細書に開示されている式のいずれか1つの化合物までの、基の結合点から開始する最も長い連続するまたは隣接する炭素原子の鎖を指す。

「イソシアナト」という用語は-NCO基を指す。

「イソチオシアナト」という用語は-NCS基を指す。

「直鎖の原子」という句は、炭素、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される原子の最も長い直鎖を指す。

「低級アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、具体的に定義されていない限り、1~6個(6を含む)の炭素原子(すなわち、C₁-C₆アルキル)を含有することを意味する。

30

【0034】

「低級アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、フェニルまたはナフチルを意味し、いずれも定められたように置換されていてもよい。

「低級ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、1) 5または6環員を含む単環式ヘテロアリールであり、1~4個の間の前記員はN、O、およびSから選択されるヘテロ原子であってよい、または2) 二環式ヘテロアリールであり、縮合環のそれぞれは5または6環員を含み、N、O、およびSから選択される1~4個の間のヘテロ原子を含む、のいずれかを意味する。

40

【0035】

「低級シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、3および6個の間の環員(すなわち、C₃-C₆シクロアルキル)を有する単環式シクロアルキルを意味する。低級シクロアルキルは不飽和であってよい。低級シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

「低級ヘテロシクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、4~6個の間の環員を有し、このうち1~4個の間の環員がN、O、およびSから選択されるヘテロ原子(すなわち、C₃-C₆ヘテロシクロアルキル)であってよい単環式ヘテロシクロアルキルを意味する。低級ヘテロシクロアルキルの例として、オ

50

キセタン、アゼチジン (azetidien e)、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびモルホリニルが挙げられる。低級ヘテロシクロアルキルは不飽和であってよい。

「低級アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、R および R' が、独立して、水素および低級アルキルから選択され、これらのうちのいずれかは置換されていてもよい、-NRR' を指す。

【0036】

「メルカプチル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、R が本明細書で定義された通りである RS-基を指す。

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-NO₂ を指す。

「N-オキシド」という用語は、好都合な酸化剤を使用して、分子内に存在する第3級塩基アミンまたはイミンから形成される。

「オキシ」または「オキサ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-O- を指す。

「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、=O を指す。

「パーハロアルコキシ」という用語は、水素原子のすべてがハロゲン原子で置き換えられているアルコキシ基を指す。

「パーハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、すべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。

【0037】

「実質的に含まない」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、核磁気共鳴 (NMR)、ガスクロマトグラフィー/質量分析 (GC/MS)、または液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) を含む任意の手段により測定される、検出限界内の他のすべての化合物を含まない化合物を指す。

「スルホネート」、「スルホン酸」および「スルホン酸の」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、スルホン酸が塩形成において使用されている -SO₃H 基およびそのアニオンを指す。

【0038】

「スルファニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-S- を指す。

「スルフィニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-S(O)- を指す。

「スルホニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-S(O)₂- を指す。

「N-スルホンアミド」という用語は、R および R' が本明細書で定義された通りである RS(=O)₂NRR'-基を指す。

「S-スルホンアミド」という用語は、R および R' が本明細書で定義された通りである -S(=O)₂NRR'-基を指す。

【0039】

「チア」および「チオ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、酸素が硫黄で置き換えられている -S- 基またはエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、すなわちスルフィニルおよびスルホニルはチアおよびチオの定義に含まれている。

「チオール」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、-SH 基を指す。

「チオカルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独の場合、チオホルミル -C(S)H を含み、組み合わせて -C(S)- 基である。

「N-チオカルバミル」という用語は、R および R' が本明細書で定義された通りである

10

20

30

40

50

ROC(S)NR'-基を指す。

「オーチオカルバミル」という用語は、RおよびR'が本明細書で定義された通りである-OC(S)NRR'-基を指す。

「チオシアナト」という用語は-CNS基を指す。

【0040】

「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、Xがハロゲンであり、Rが本明細書で定義された通りであるX₃CS(O)₂NR-基を指す。

「トリハロメタンスルホニル」という用語は、XがハロゲンであるX₃CS(O)₂-基を指す。

「トリハロメトキシ」という用語は、XがハロゲンであるX₃CO-基を指す。

「三置換シリル」という用語は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わせて、その3自由原子価にてアミノの定義下で本明細書で列挙された基で置換されたシリコン基を指す。例として、トリメチルシリル(trimethylsilyl)、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどが挙げられる。

【0041】

本明細書の任意の定義は、任意の他の定義と組み合わせて使用することによって、複合構造基について記載することができる。慣例により、任意のこのような定義の付随要素は親部分に結合している。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合しているアルキル基を表し、アルコキシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子に結合しているアルコキシ基を表す。

基が「無効」と定義される場合、前記基は存在しないことを意味する。

「置換されていてもよい」という用語は、先行する基が置換または非置換であってよいことを意味する。置換されている場合、「置換されていてもよい」基の置換基として、制限なしで、単独でまたは組み合わせて、以下の群または特定の指定された一連の群から独立して選択される1つまたは複数の置換基を挙げることができる：低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル、低級ヘテロアルキル、低級ヘテロシクロアルキル、低級ハロアルキル、低級ハロアルケニル、低級ハロアルキニル、低級パーハロアルキル、低級パーハロアルコキシ、低級シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、オキソ、低級アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、低級アルキルカルボニル、低級カルボキシエステル、低級カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、低級アルキルチオ、低級ハロアルキルチオ、低級パーハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、N₃、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、ピリジニル、チオフエン、フラニル、低級カルバメート、および低級ウレア。構造的に可能な場合、2つの置換基は一緒に連結して、0～3個のヘテロ原子からなる縮合5、6、または7員の炭素環式または複素環式環を形成する、例えばメチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成することができる。置換されていてもよい基は、非置換（例えば、-CH₂CH₃）、完全置換（例えば、-CF₂CF₃）、一置換（例えば、-CH₂CH₂F）または完全置換と一置換との間のいずれかの置換レベル（例えば、-CH₂CF₃）であってよい。置換に関する認定なしに置換基が列挙されている場合、置換と非置換の両方の形態が包含される。置換基が「置換」という条件を満たしている場合、置換形態が具体的に意図される。さらに、特定の部分に対する異なる一連の任意の置換基が必要に応じて定義されていてもよく、これらの場合には、任意の置換は、多くの場合、「～で置換されていてもよい」という句の直後に定義されている通りである。

【0042】

それ自体で出現し、数の記号表示を有さない、Rという用語またはR'という用語は、他に定義されない限り、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、これらのいずれもが置換されていてもよい。このようなRおよびR'基は、本明細書で定義されたように置

10

20

30

40

50

換されていてもよいと理解されたい。R基が数の記号表示を有するかどうかに関わらず、R、R'およびR_n（式中、n = (1、2、3、… n)である）を含めたすべてのR基、すべての置換基、およびすべての用語は、群からの選択に関していずれとも互いに独立していると理解されたい。いずれの可変基、置換基、または用語（例えばアリール、複素環、Rなど）が式または一般的構造において1回より多く出現したとしても、その定義は出現ごとに、他のすべての出現における定義から独立したものである。当業者であれば、ある特定の基は親分子に結合していてもよいし、または記載されているように、元素の鎖におけるいずれかの末端からの位置を占有してもよいことをさらに認識するであろう。例えば、非対称の基、例えば、 $-C(O)N(R)-$ は、炭素または窒素のいずれかにおいて親部分に結合していてもよい。

10

【0043】

立体中心は、本明細書で開示されている化合物に存在する。これらの中心は、立体中心周辺での置換基の立体配置に応じて記号「R」または「S」により指定される。本発明は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマー形態、ならびにd-異性体およびl-異性体、ならびにこれらの混合物を含む、すべての立体異性形態を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、定義された立体化学的配置を含有する市販の出発材料から合成により調製することができ、またはジアステレオマー混合物への変換による立体異性生成物の混合物の分離、これに続く、分離または再結晶化、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでの立体異性体の直接分離、または当技術分野で公知の他の任意の適当な方法により調製することができる。特定の立体配置の出発化合物は、市販のものであるか、または当技術分野で公知の技術により作製し、分割することができる。さらに、本明細書で開示されている化合物は、幾何異性体として存在し得る。本発明は、すべての*cis*、*trans*、*syn*、*anti*、エンド、エキソ、アントゲン（E）、およびツザメン（Z）異性体ならびにこれらの適当な混合物を含む。さらに、化合物は、互変異性体として存在してもよい。すべての互変異性異性体が本発明により提供される。さらに、本明細書で開示されている化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどと共に、非溶媒和ならびに溶媒和形態で存在することができる。一般的に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

20

【0044】

「結合」という用語は、結合により連結された原子がより大きな下位構造の一部であると考えられる場合、2個の原子間または2つの部分間の共有結合を指す。結合は、他に特定されていない限り、単結合、二重結合、または三重結合であってよい。分子の図中の2個の原子間の破線は、追加の結合がその位置に存在してもよいし、または存在しなくてもよいことを示唆している。

30

【0045】

「疾患」という用語は、本明細書で使用される場合すべてが、正常な機能を損なうようなヒトもしくは動物の身体の異常な状態またはヒトもしくは動物の身体の一部の異常な状態を反映するという意味で、「障害」、「症候群」、および「状態」という用語（医学的状态における状態など）と一般的に同義であることを意図し、これらと互換的に使用されており、典型的に特徴的な兆しおよび症状により明らかとなり、ヒトまたは動物に寿命または生活の質の減少をもたらす。

40

「併用療法」という用語は、本開示に記載されている状態または障害を処置するために2種またはそれより多くの治療剤を投与することを意味する。このような投与は、これらの治療剤を、例えば活性成分の固定比率を有する単一のカプセル剤で、または各活性成分に対する複数の、別個のカプセル剤で、実質的に同時の方式で共投与することを包含する。加えて、このような投与はまた、各種類の治療剤の連続的な方式での使用も包含する。どちらの場合にも、処置レジメンは、本明細書に記載されている状態または障害の処置において薬物併用の有益な作用を提供する。

【0046】

「JAK阻害剤」は、JAK1、JAK2、JAK3および／またはTyk-2活性に関

50

して、本明細書で一般的に記載されている JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 酵素アッセイで測定されたように、約 100 μ M 以下の IC₅₀、より典型的には約 50 μ M 以下の IC₅₀ を示す化合物を指すように本明細書で使用されている。一部の実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して、約 1 μ M～約 50 μ M の IC₅₀ を示す。IC₅₀ とは、酵素活性（例えば、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2）を最大半量のレベルに減少させる阻害剤の濃度である。本明細書で開示されているある特定の化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に対する阻害を示すことが発見された。一部の実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 300 nM 以下の IC₅₀ を示す。一部の実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 1 nM 以下の IC₅₀ を示す。ある特定の実施形態では、化合物は、本明細書に記載されている JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 のアッセイで測定されたように、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 50 μ M 以下の IC₅₀ を示す；さらなる実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 10 μ M 以下の IC₅₀ を示す；またさらなる実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 5 μ M 以下の IC₅₀ を示す；またさらなる実施形態では、化合物は、JAK1、JAK2、JAK3 および／または Tyk-2 に関して約 1 μ M 以下の IC₅₀ を示す。

10

20

【0047】

「治療的に有効」という句は、疾患または障害の処置または臨床的評価項目を実行するのに使用される活性成分の量を認定することを意図する。

本明細書で使用される場合、「治療剤 (therapeutic)」または「治療剤 (therapeutic agent)」または「薬学的活性のある薬剤」という用語は、患者の望ましくない状態または疾患を処置する、これと闘う、回復させる、予防するまたは改善するために利用される薬剤を意味する。部分的に、本発明の実施形態は、JAK 媒介性疾患の処置を対象とする。

【0048】

組成物の「治療有効量」または「有効量」とは、所望の作用を達成する、すなわち、細胞の活性化、移動、または増殖を阻害する、遮断する、または逆転するために計算された既定の量である。本発明の方法により想定される活性は、必要に応じて医学的治療と予防的処置の両方、または医学的治療もしくは予防的処置を含む。治療的および／または予防的作用を得るために本発明に従い投与される化合物の特定の用量は当然、例えば、投与される化合物、投与経路、および処置を受けている状態を含めた、その事例を取り囲む特定の状態により決定されることになる。化合物は幅広い用量範囲にわたり有効であり、例えば、1 日当たりの用量は通常、0.001～10 mg/kg の範囲内、より普通には、0.01～1 mg/kg の範囲内に入る。しかし、投与される有効量は、処置される状態、投与される化合物の選択、および選択された投与経路を含む関連する状況を考慮して医師により決定されることになり、したがって上記用量範囲は決して本発明の範囲を限定することを意図するわけではないことを理解されたい。本発明の化合物の治療有効量とは通常、それが生理学的に許容される賦形剤組成物で投与された場合、組織内で有効な全身濃度または局所的濃度を達成するのに十分であるような量である。

30

40

【0049】

「治療上許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応なしに患者の組織と接触させて使用するのに適切であり、妥当な損益比に見合い、これらの意図した使用に対して有効であるような化合物、またはその誘導体を指す。

【0050】

「処置する (treat)」 「処置される (treated)」 「処置している (treating)」 または 「処置 (treatment)」 という用語は、本明細書で使用される場合、治療的処置と防止的手段または予防的手段との両方を指し、その目的は、所望

50

しない生理学的状態、障害もしくは疾患を予防するもしくは減速させる（和らげる）こと、または有益なもしくは所望の臨床結果を得ることである。本発明の目的のため、有益なもしくは所望の臨床結果は、これらに限定されないが、症状の軽減；状態、障害または疾患の範囲の減退；状態、障害または疾患の状況の安定化（すなわち、悪化しない）；状態、障害もしくは疾患の開始の遅延、または状態、障害もしくは疾患の進行の減速；状態、障害または病態の回復；および検出可能もしくは検出不能であるかに関わらず、緩解（部分的または全体的であるかに関わらず、その誘導または維持であるかに関わらず）、または状態、障害もしくは疾患の増強もしくは改善を含む。処置は、過剰なレベルの副作用なしに、臨床的に著しい応答を導き出すことを含む。処置はまた、生存期間を、処置を受けなかった場合に予想される生存期間と比較して延長することを含む。処置はまた本質的に予防的なこともある、すなわち、処置は疾患の予防も含み得る。疾患の予防は、例えば、病原体による感染症の予防の場合のように疾患からの完全な保護を含んでもよいし、または疾患の進行の予防を含んでもよい。例えば、疾患の予防は、任意のレベルでの疾患に関係する任意の作用を完全に抑え込むことを意味しなくてもよいが、代わりに疾患の症状を臨床的に有意なまたは検出可能なレベルまで予防することを意味し得る。疾患の予防とはまた、疾患が疾患の後期段階まで進行するのを予防し、疾患を患っていない生存期間を、処置を受けていなかった場合の疾患を患っていない生存期間と比較して延長することを意味し得る。

10

【0051】

「投与する」とは、治療剤と併せて使用された場合、治療剤を標的組織内、もしくは標的組織上に直接投与すること、または治療剤を患者に投与し、これによって、治療剤が、標的とする組織にプラスに影響することを意味する。よって、本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、本明細書の実施形態の化合物と併せて使用される場合、これらに限定されないが、化合物を標的組織内または標的組織上に提供すること；化合物を患者に、例えば、静脈内注射により全身的に提供し、これによって治療剤が標的組織に到達すること；化合物を、その配列をコードする形態で標的組織へ提供すること（例えば、いわゆる遺伝子治療技術により）を含むことができる。組成物を「投与する」ことは、注射、局所的、経口的、またはこれらの方法のいずれかを他の公知の技術と組み合わせることにより達成することができる。

20

【0052】

「患者」という用語は、一般的に「対象」という用語と同じ意味であり、ヒトを含むすべての哺乳動物を含む。患者の例として、ヒト、畜産、例えば、雌ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、およびウサギなど、ならびに伴侶動物、例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、およびウマなどが挙げられる。好ましくは、患者はヒトである。

30

「賦形剤」および「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、一般的に同義であることを意図し、「担体」「薬学的に許容される担体」、「希釈剤」、「薬学的に許容される希釈剤」という用語と互換的に使用される。

【0053】

「治療上許容される塩」という用語は、本明細書で使用される場合、水溶性または油溶性または分散性があり、本明細書で定義されたような治療上許容される、本明細書で開示されている化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終の単離および精製の間に、または適当な化合物を別々に、遊離塩基の形態で適切な酸と反応させることにより調製することができる。代表的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸

40

50

塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩（3-phenylpropionate）、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオネート、ピログルタメート、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラートルエンスルホン酸塩（p-トシル酸塩）、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書で開示されている化合物の塩基性基は、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、および塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、および臭化ブチル、ならびにヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル；塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、および塩化ステアリル（steryl chloride）、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、および臭化ステアリル、ならびにヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリル；ならびに臭化ベンジルおよび臭化フェネチルで四級化することができる。治療上許容される付加塩を形成するために利用することができる酸の例として、無機酸、例えば、塩酸、臭水素酸、硫酸、およびリン酸など、ならびに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などが挙げられる。塩はまたアルカリ金属またはアルカリ土類イオンを有する化合物の配位により形成することができる。したがって、本発明は、本明細書で開示されている化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、およびカルシウム塩を想定している。

10

20

【0054】

本発明の実施形態は、JAKキナーゼを阻害することが判明している化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物を、これらの化合物を投与することにより患者においてJAK媒介性疾患を処置するための方法を含むがそれらの方法に制限されない、化合物を合成および使用する方法と共に、対象とする。一部の実施形態では化合物および医薬組成物は局所的に投与される。

【0055】

本発明の化合物は、JAKアイソフォームの中で、様々な方式で選択的であってよい。例えば、本明細書に記載されている化合物は、他のアイソフォームよりもJAK1、JAK2、JAK3、および／またはTyk-2に対して選択的であってもよいし、すべてのアイソフォームに対して等しい作用強度を有してもよいし、または1種のアイソフォームに対してのみ選択的であってもよい。ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、他のアイソフォームよりもJAK1に対して選択的である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、JAK2およびTyk-2よりもJAK1に対して選択的である。選択性は、酵素アッセイ、細胞アッセイまたは両方を使用して決定することができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、JAK2関連受容体と比較して、JAK1関連受容体に対して少なくとも約10×より強力である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、Tyk-2関連受容体よりも、JAK1関連受容体に対して少なくとも約10×選択性がある。

30

【0056】

化合物

本明細書の実施形態は、JAKキナーゼを阻害することが判明している化合物およびこのような化合物を含む医薬組成物を、化合物を合成および使用する方法と共に、対象とする。一部の実施形態は、本明細書の実施形態の化合物を投与することにより、患者において疾患を処置するための方法を含む。

40

本明細書で開示されているある特定の化合物は、有用なJAK阻害活性を保有することができ、JAKキナーゼが活発な役割を果たす疾患または状態の処置または予防において使用することができる。よって、実施形態はまた、本明細書で開示されている1つまたは複数の化合物を、薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬組成物、ならびに化合物および組成物を作製および使用する方法を対象とする。ある特定の実施形態は、JAKキナーゼを阻害するための方法を対象とする。他の実施形態は、このような処置を必要とする患者

50

において J A K 媒介性障害を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量の本発明による化合物または組成物を投与することを含む方法を対象とする。J A K キナーゼの阻害により回復される疾患または状態の処置のための医薬の製造における、本明細書で開示されているある特定の化合物の使用もまた提供される。

【0057】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、全身暴露を最小化するために、あまり吸収しないように設計されている。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、全身暴露を最小化するために急速に代謝するように設計されている。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、これらの作用を所望の作用部位、例えば、消化管（例えば、結腸）で発揮し、著しい全身性作用または有害な全身性作用の危険性を低減するように設計されている。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は腸に限定された化合物である。

10

【0058】

本明細書の任意の実施形態が、特に述べられていない限り、他の実施形態のうちの任意の1つまたは複数と組み合わせることができる実施形態もまた提供され、組合せが相互に排他的ではない実施形態も提供される。

本明細書で開示されている実施例から選択された化合物もまた提供される。本明細書の実施形態の化合物はまた、その誘導体、または本明細書の実施形態の前述の化合物の組合せを指すことができる。

【0059】

本明細書に記載されている化合物は、1つまたは複数の立体中心を含有してもよく、よって立体異性体として存在してもよい。本明細書の実施形態は、実質的に純粋な分割された立体異性体、それらのラセミ混合物、ならびにジアステレオマーの混合物としてすべてのこのような可能な立体異性体を含む。一部の実施形態では、ある特定の位置における明確な立体化学なしで式が示されている。他の実施形態では、化合物は、単一の立体異性体として単離されるが、立体中心の絶対配置は不明であるか、または相対的な立体化学的配置（すなわち、*c i s* または *t r a n s* 異性）のみが公知である。このような実施形態では、式は、これらが単一の立体異性体であることを表すために、暫定的に割り当てられた絶対的配置と共に示されており、相対的な立体化学的配置は同様に記載されている。本明細書の実施形態はこのような式のすべての立体異性体およびその薬学的に許容される塩を含む。エナンチオマーのジアステレオ異性体対は、例えば、適切な溶媒からの分別結晶化により分離することができ、こうして得たエナンチオマー対は、従来手段で、例えば、光学活性のある酸または塩基を分割剤として使用して、またはキラル H P L C カラムにより個々の立体異性体へと分離することができる。さらに、一般式の化合物の任意の立体異性体は、光学的に純粋なまたはエナンチオ富化された、公知の立体配置の出発材料または試薬を使用した立体特異性または立体選択的合成により得ることができる。記載されているおよび特許請求されたような本明細書の実施形態の範囲は、化合物のラセミ体ならびに個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、立体異性体、および立体異性体富化した混合物を包含する。

20

30

【0060】

個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来技術は、適切なエナンチオ富化したまたは光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（H P L C）を使用したラセミ体分割を含む。代わりに、ラセミ体（またはラセミ前駆体）は、適切な光学活性化合物、例えば、アルコール、または、化合物が酸性または塩基性部分を含有する場合、酸または塩基、例えば、酒石酸または1-フェニルエチルアミンなどと反応させることもできる。生成したジアステレオマー混合物はクロマトグラフィーおよび／または分別結晶化で分離することができ、ジアステレオ異性体の1つまたは両方は当業者に周知の手段で対応する純粋なエナンチオマーに変換させることができる。本明細書の実施形態のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、クロマトグラフィー、通常、0～50%イソプロパノール、通常2～20%、および0～5%のアルキルア

40

50

ミン、通常0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、通常ヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を有する非対称的樹脂上でHPLCを使用して、エナンチオ富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が生成される。立体異性体集合体は、当業者に公知の従来の技術により分離することができる。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994)を参照されたい。

【0061】

アトロブ異性体は、回転に対する立体ねじれ障壁が、配座異性体の単離を可能にするくらい十分に高い場合、単結合の周りの束縛回転から生成する立体異性体である。Oki (Oki, M; Topics in Stereochemistry 1983, 1) は、アトロブ異性体を、所与の温度において1000秒を超える半減期で相互変換する配座異性体として定義した。記載および特許請求された本明細書の実施形態の範囲は、化合物のラセミ体ならびに個々のアトロブ異性体（その対応するアトロブ異性体を「実質的に含まない」エナンチオマー）および立体異性体富化した混合物、すなわち、アトロブ異性体の混合物を包含する。

アトロブ異性体の分離はおそらくキラル分割方法、例えば、選択的結晶化などにより行う。アトロブエナンチオ選択的またはアトロブ選択的合成において、1つのアトロブ異性体は他を犠牲にして形成される。アトロブ選択的合成は、クニホロンの全合成における、Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 触媒（プロリンから誘導された非対称的触媒）などのキラル助剤の使用により、または異性化反応で1つのアトロブ異性体は他よりも有利になる場合、熱力学の平衡化に基づく手法により行うことができる。

【0062】

本明細書で実施形態の化合物の適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。これらの塩のすべては、例えば、化合物を適当な酸または塩基で処置することにより、本明細書で実施形態の対応する化合物から従来の手段で調製することができる。

【0063】

薬学的に許容される酸として、無機酸、例えば塩酸、臭水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、リン酸およびニリン酸；ならびに有機酸、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニル酸、メシル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、β-ヒドロキシ酪酸、マロン酸、ガラクト酸 (galactic)、ガラクトツロン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、ムコ酸、アスコルビン酸、シュウ酸、パントテン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、キシナホ酸（1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸）、ナパジシル酸（1,5-ナフタレン二スルホン酸）などが挙げられる。

【0064】

薬学的に許容される無機塩基から誘導される塩として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。薬学的に許容される有機塩基から誘導される塩として、アルキルアミン、アリールアルキルアミン、ヘテロシクリルアミン、環状アミン、天然由来のアミンなどを含む、第1級、第2級および第3級アミンの塩、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、N-メチルグルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩が挙げられる。

【0065】

本明細書の実施形態による他の好ましい塩は、当量のアニオン (X^-) が N 原子の正電荷に付随している第四級アンモニウム化合物である。 X^- は、様々な鉱酸のアニオン、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオンなど、または有機酸のアニオン、例えば、酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、クエン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、リンゴ酸イオン、マンデル酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、メタンスルホン酸イオンおよび p-トルエンスルホン酸イオンであってよい。 X^- は好ましくは塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオンまたはトリフルオロ酢酸イオンから選択されるアニオンである。より好ましくは X^- は塩化物イオン、臭化物イオン、トリフルオロ酢酸イオンまたはメタンスルホン酸イオンである。

10

【0066】

本明細書の実施形態の化合物は、非溶媒和形態と溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒和物という用語は、本明細書で本明細書の実施形態の化合物およびある量の 1 個または複数の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子複合体について記載するように使用されている。前記溶媒が水の場合、水和物という用語が利用される。溶媒和物形態の例として、これらに限定されないが、水、アセトン、ジクロロメタン、2-プロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、またはこれらの混合物と結合している本明細書の実施形態の化合物が挙げられる。本明細書の実施形態において、1 個の溶媒分子は、本明細書の実施形態の化合物の 1 個の分子に結合している、例えば、水和物であり得ることが具体的に想定される。

20

【0067】

さらに、本明細書の実施形態において、1 個より多くの溶媒分子が本明細書の実施形態の化合物の 1 個の分子に結合していてもよい、例えば、二水和物が具体的に想定される。加えて、本明細書の実施形態において 1 個未満の溶媒分子が本明細書の実施形態の化合物の 1 個の分子に結合していてもよい、例えば、半水和物が具体的に想定される。さらに、本明細書の実施形態の溶媒和物は、化合物の非溶媒和物形態の生物学的有効性を保持する本明細書の実施形態の化合物の溶媒和物として想定される。

【0068】

本明細書の実施形態はまた、同じ原子番号を有する原子ではあるが、普通、自然界に見られる原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により、1 個または複数の原子が置き換えられている、本明細書の実施形態の同位体標識された化合物を含む。本明細書の実施形態の化合物に包含するのに適切な同位体の例として、水素同位体、例えば、 ^2H および ^3H など、炭素同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{13}C および ^{14}C など、塩素同位体、例えば、 ^{31}Cl など、フッ素同位体、例えば、 ^{18}F など、ヨウ素同位体、例えば、 ^{123}I および ^{125}I など、窒素同位体、例えば、 ^{13}N および ^{15}N など、酸素同位体、例えば、 ^{15}O 、 ^{17}O および ^{18}O など、リン同位体、例えば、 ^{32}P など、および硫黄同位体、例えば、 ^{35}S などが挙げられる。本明細書の実施形態のある特定の同位体標識された化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものなどは、薬物および／または基質組織分布実験に有用である。放射性同位体トリチウム、 ^3H 、および炭素-14、 ^{14}C は、これらの組み込みの容易さおよび素早い検出手段の点からこの目的に対して特に有用である。より重い同位体、例えば、重水素、 ^2H などによる置換は、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo* での半減期の増加または必要投与量の減少などから生じるある特定の治療上の利点をもたらすことができ、したがって一部の状況において好ましいこともある。ポジトロン発光同位体、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などによる置換は、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影法 (PET) 実験において有用であり得る。

30

40

【0069】

本明細書の実施形態の同位体標識された化合物は、当業者に公知の従来の技術により、ま

50

たはさもなければ利用していた非標識試薬の代わりに適当な同位体標識試薬を使用して本明細書に記載されている類似のプロセスにより一般的に調製することができる。

好ましい同位体標識された化合物として、本明細書の実施形態の化合物の重水素化誘導体が挙げられる。本明細書で使用される場合、重水素化誘導体という用語は、特定の位置において少なくとも1個の水素原子が重水素で置き換えられている本明細書の実施形態の化合物を包含する。重水素(Dまたは ^2H)は、0.015モル%の天然存在度で存在する安定した水素同位体である。

【0070】

水素重水素交換(重水素組込み)は、共有結合した水素原子が重水素原子で置き換えられる化学反応である。前記交換(組込み)反応は、全体的または部分的であり得る。

通常、本明細書の実施形態の化合物の重水素化誘導体は、化合物上の重水素化の潜在的な部位として指定された部位に存在する各重水素に対して、少なくとも3500(52.5%重水素組込み)の同位体の富化係数(同位体の存在度と、その同位体の天然存在度との比率、すなわち、分子内の所与の位置における、水素に代わる重水素の組込みのパーセンテージ)を有する。

一部の実施形態では、同位体の富化係数は少なくとも5000(75%重水素)である。

一部の実施形態では、同位体の富化係数は少なくとも6333.3(95%重水素組込み)である。一部の実施形態では、同位体の富化係数は少なくとも6633.3(99.5%重水素組込み)である。重水素化の部位として指定された部位に存在する各重水素の同位体の富化係数は他の重水素化部位に依存しないことが理解されている。

同位体の富化係数は、質量分析法(MS)および核磁気共鳴(NMR)を含む、当業者に公知の従来の分析法を使用して決定することができる。

【0071】

「プロドラッグ」という用語は、*in vivo*でより活性のあるように作られた化合物を指す。本明細書で開示されているある特定の化合物は、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)に記載されているようなプロドラッグとしても存在し得る。本明細書に記載されている化合物プロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を受けて化合物をもたらす、構造的に修飾された形態の化合物である。さらに、プロドラッグは、*ex vivo*環境において化学的または生化学的方法で化合物へと変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を有する経皮パッチリザーバー内に配置された場合、化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、一部の状況では、化合物、または親薬物よりも投与し易いこともあるので、多くの場合有用である。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能となり得るが、親薬物はそうでない。プロドラッグはまた、医薬組成物中の溶解度が親薬物よりも改善されていることもある。多種多様なプロドラッグ誘導体は、例えば、プロドラッグの加水分解的切断または酸化の活性化に依存するものなど、当技術分野で公知である。プロドラッグの例は、制限なしで、エステルとして投与されるが(「プロドラッグ」)、次に代謝的に加水分解されて、カルボン酸、すなわち活性のある実体となる化合物である。追加の例は、化合物のペプチジル誘導体を含む。

【0072】

本明細書に記載されている化合物のプロドラッグもまた本明細書の実施形態の範囲内である。よって、本明細書の実施形態の化合物のある特定の誘導体は、(これらの誘導体はそれら自体、わずかな薬理学的活性しか有さない、または薬理学的活性を有さなくてもよい)、体内または身体上に投与された場合、例えば、加水分解的開裂により、所望の活性を有する本明細書の実施形態化合物へと変換され得る。このような誘導体を「プロドラッグ」と呼ぶ。プロドラッグの使用に対するさらなる情報については、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)およびBioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)において見出すこ

とができる。

【0073】

本明細書の実施形態によるプロドラッグは、例えば、本明細書の実施形態の化合物内に存在する適当な官能基を、例えば、Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985)に記載されているような、「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分で置き換えることにより生成することができる。

固体である本明細書の実施形態の化合物の場合、本発明の化合物および塩は、異なる結晶形態もしくは多形形態、または非晶質形態で存在することができ、これらのすべては、本明細書の実施形態の範囲内であることが意図されることが当業者により理解されている。本明細書で開示されている化合物は、すべての立体異性体、配座異性体およびこれらの混合物がすべての割合で、ならびに重水素化合物などの同位体の形態として存在することができ、したがって、これらを含む。

10

【0074】

本明細書で開示されている化合物は、治療上許容される塩として存在できる。本発明は、酸付加塩を含む塩の形態で上記に列挙された化合物を含む。適切な塩は、有機酸と無機酸の両方と共に形成されるものを含む。このような酸付加塩は通常薬学的に許容される。しかし、非薬学的に許容される塩である塩は、対象とする化合物の調製および精製において有用となり得る。塩基性の付加塩も形成することができ、薬学的に許容され得る。塩の調製および選択のより完全な考察については、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

20

【0075】

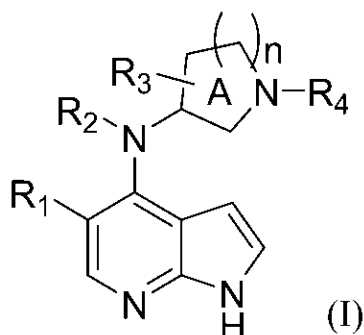
塩基性付加塩は、化合物の最終の単離および精製の間に、カルボキシ基を、適切な塩基、例えば、金属カチオンの水酸化物イオン、炭酸イオン、もしくは炭酸水素イオンまたはアンモニアもしくは有機第1級、第2級、もしくは第3級アミンと反応させることにより調製することができる。治療上許容される塩のカチオンとして、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに非毒性第4級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、およびN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどが挙げられる。塩基付加塩の形成に対して有用な他の代表的な有機アミンとして、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

30

ある特定の実施形態では、化合物は、構造式(I)：

【0076】

【化2】



40

を有する(式中、

R₁は、CNまたはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原

50

子において、Hまたは C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されていても良く、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、H、ハロゲン、CN、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(C_0-C_6$ アルキル) C_3-C_6 複素環、 $-OH$ 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SOR_9$ 、 $-SR_9$ 、 $-NH SO_2R_9$ 、 $-OSO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル SO_2R_9 、 C_0-C_6 アルキル COR_9 、 C_0-C_6 アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 C_0-C_6 アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 C_0-C_6 アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_1-C_6 アルキル、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $NR_7C(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_7R_8$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル $NR_7SO_2R_9$ 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル NR_7COR_9 、 $-NR_7C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されていてもよく、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシリル、またはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7R_8 、 $-C_0-C_6$ アルキル OH 、 $-SO_2R_9$ 、 $-SOR_9$ 、 $-NH SO_2R_9$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル NR_7R_4 、CN、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、 C_1-C_5 アルコキシまたは $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

10

20

R_2 は、H、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-C_1-C_2$ アルキル $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

n は0、1または2であり、

環Aは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つの R_3 置換基で置換されており、各 R_3 置換基は、独立して、H、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、環Aの同じまたは異なる炭素原子上の2つの R_3 基は、連結して、環Aと共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

30

R_4 は、 $-C(O)-R_6$ 、 $-CH_2R_6$ 、 $-C(O)-C_1-C_5$ アルキル、または $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキン、またはCNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_5 は、 $-C_1-C_5$ アルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_6 は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-NR_7R_8$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、CN、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

40

R_7 および R_8 は、独立して、H、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、またはCNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_7 および R_8 は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよ

50

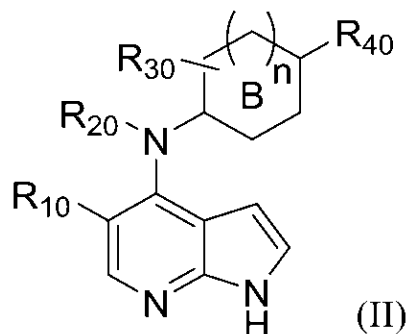
く、該複素環式環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_9 は、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-OC_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、および NR_7R_8 から選択され、該アルキル、複素環、またはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

ある特定の実施形態では、化合物は、構造式 (II) :

【0077】

【化3】



10

を有する (式中、

20

R_{10} は、 CN またはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原子において、 H または C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されていてもよく、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、 H 、ハロゲン、 CN 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-(C_0-C_6$ アルキル) C_3-C_6 複素環、 $-OH$ 、 $-SO_2R_{90}$ 、 $-NHSO_2R_{90}$ 、 $-OSO_2R_{90}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル SO_2R_{90} 、 C_0-C_6 アルキル COR_{90} 、 C_0-C_6 アルキル $NR_{70}C(O)NR_{70}R_{80}$ 、 C_0-C_6 アルキル $OC(O)NR_{70}R_{80}$ 、 C_0-C_6 アルキル $NR_{70}SO_2R_{90}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}COR_{90}$ 、 $-OC_1-C_6$ アルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OC_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_{70}C(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_{70}SO_2R_{90}$ 、 $-OC_0-C_6$ アルキル $NR_{70}COR_{90}$ 、 $-NR_{70}R_{80}$ 、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル C_1-C_6 アルキル、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}C(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル $OC(O)NR_{70}R_{80}$ 、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}SO_2R_{90}$ 、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}COR_{90}$ 、 $-NR_{70}C_0-C_6$ アルキル C_3-C_6 複素環、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されていてもよく、各アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}R_{80}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル OH 、 $-SO_2R_{90}$ 、 $-SOR_{90}$ 、 $-NHSO_2R_{90}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $NR_{70}R_{40}$ 、 CN 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、 C_1-C_5 アルコキシまたは $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

30

40

R_{20} は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-C_1-C_2$ アルキル $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

n は0、1または2であり、

環Bは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つの R_{30} 置換基で置換されており、各 R_{30} 置換基は、独立して、 H 、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択され、各アルキルま

50

たはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、環Bの同じまたは異なる炭素原子上の2つの R_{30} 基は、連結して、環Bと共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

R_{40} は、 $-C(O)-R_{60}$ 、 $-CH_2R_{60}$ 、 $-C(O)-C_1-C_5$ アルキル、または $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキン、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{50} は、 $-C_1-C_5$ アルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{60} は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_{70}R_{80}$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{70} および R_{80} は、独立して、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

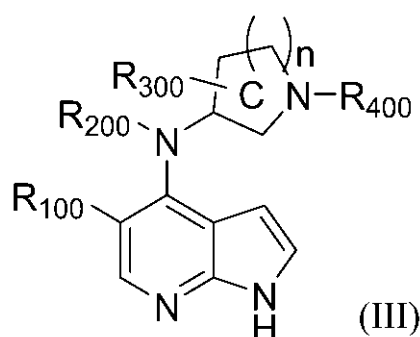
R_{70} および R_{80} は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、該複素環式環は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{90} は、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、および $NR_{70}R_{80}$ から選択され、該アルキル、複素環、またはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

ある特定の実施形態では、化合物は、構造式(III)：

[0078]

[化4]



を有する(式中、

R_{100} は、 CN またはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原子において、 H または C_1-C_5 アルキルから独立して選択される基で置換されており、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、 H 、ハロゲン、 CN 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、 $-SO_2R_{900}$ 、 $-NH-SO_2R_{900}$ 、 $-OSO_2R_{900}$ 、 $-CH_2SO_2R_{900}$ 、 $(CH_2)_nCOR_{900}$ 、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されており、各アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH-C_1-C_5$ アルキル、 CN 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキ

シ、 C_1-C_5 アルコキシまたは $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{200} は、 H 、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-C_1-C_2$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

n は0、1または2であり、

環Cは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つの R_{300} 置換基で置換されており、各 R_{300} 置換基は、独立して、 H 、ハロゲン、 $-C_1-C_4$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_1-C_5$ アルキルアルコキシ、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

環Cの同じまたは異なる炭素原子上の2つの R_{300} 基は、連結して、環Cと共にスピロ環式または二環式を形成してもよく、

R_{400} は、 $-C(O)-R_{600}$ 、 $-CH_2R_{600}$ 、 $-C(O)-C_1-C_5$ アルキル、または $-C(O)-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキン、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{500} は、 $-C_1-C_5$ アルキル、または $-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-O-C_1-C_5$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{600} は、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、 $-C_1-C_5$ アルキル- C_3-C_6 シクロアルキル、 $-NR_{700}R_{800}$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-CN$ 、アルキン、 $-OH$ 、トリフルオロメチル、 $-O-C_1-C_5$ アルキル、または $-O-C_3-C_6$ シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R_{700} および R_{800} は、独立して、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_1-C_5$ アルコキシ、または $-C_3-C_5$ シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

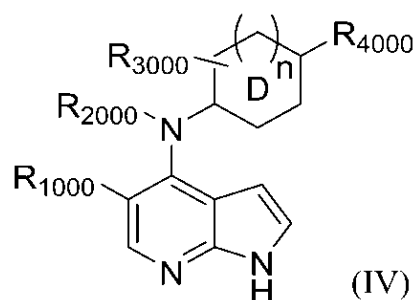
R_{700} および R_{800} は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、

R_{900} は、 H 、 $-C_1-C_5$ アルキル、 $-C_3-C_6$ シクロアルキル、および $NR_{700}R_{800}$ から選択され、該アルキル基は、ハロゲン、 $-OH$ 、または $-CN$ から選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

ある特定の実施形態では、化合物は、構造式(IV)：

[0079]

[化5]



を有する（式中：

R₁₀₀₀は、CNまたはヘテロアリール基から選択され、1個または複数の利用可能な窒素原子において、HまたはC₁–C₅アルキルから独立して選択される基で置換されており、および1個または複数の利用可能な炭素原子において、H、ハロゲン、CN、–C₁–C₄アルキル、–C₃–C₆シクロアルキル、–OH、–O–C₁–C₅アルキル、–SO₂R₉₀₀₀、–NH₂SO₂R₉₀₀₀、–OSO₂R₉₀₀₀、–CH₂SO₂R₉₀₀₀、(CH₂)_nCOR₉₀₀₀、アリールおよびヘテロアリールから各々が独立して選択される置換基で置換されており、各アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、–OH、NH₂、NH–C₁–C₅アルキル、CN、–C₁–C₅アルキルアルコキシ、C₁–C₅アルコキシまたは–O–C₁–C₅アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

10

R₂₀₀₀は、H、–C₁–C₄アルキル、–C₃–C₆シクロアルキル、または–C₁–C₂アルキル–C₃–C₆シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、–OH、または–O–C₁–C₅アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

nは0、1または2であり、

環Dは、1個または複数の炭素において、1、2、または3つのR₃₀₀₀置換基で置換されており、各R₃₀₀₀置換基は、独立して、H、ハロゲン、–C₁–C₄アルキル、–C₃–C₆シクロアルキル、–OH、または–O–C₁–C₅アルキルから選択され、各アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、–OH、–C₁–C₅アルキルアルコキシ、または–O–C₁–C₅アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

20

環Dの同じまたは異なる炭素原子上の2つのR₃₀₀₀基は、連結して、環Dと共にスピロ環式または二環式を形成していてもよく、

R₄₀₀₀は、–C(O)–R₆₀₀₀、–CH₂R₆₀₀₀、–C(O)–C₁–C₅アルキル、または–C(O)–C₃–C₆シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、–OH、ハロゲン、アルキン、または–CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R₅₀₀₀は–C₁–C₅アルキル、または–C₃–C₆シクロアルキルから選択され、該アルキルまたはシクロアルキル基は、ハロゲン、–OH、または–O–C₁–C₅アルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

30

R₆₀₀₀は、–C₁–C₅アルキル、–C₃–C₆シクロアルキル、–C₁–C₅アルキル–C₃–C₆シクロアルキル、–NR₇₀₀₀R₈₀₀₀、–O–アリール、–O–ヘテロアリール、アリール、またはヘテロアリールから選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、–CN、アルキン、–OH、トリフルオロメチル、–O–C₁–C₅アルキル、または–O–C₃–C₆シクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

R₇₀₀₀およびR₈₀₀₀は、独立して、H、–C₁–C₅アルキル、–C₁–C₅アルコキシ、または–C₃–C₅シクロアルキルから選択され、該アルキル基は、ハロゲン、–OH、または–CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよく、

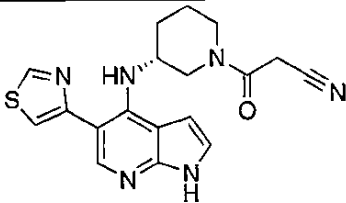
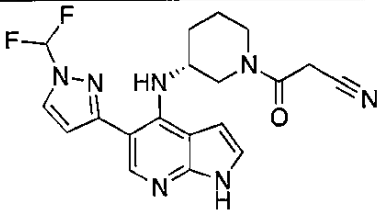
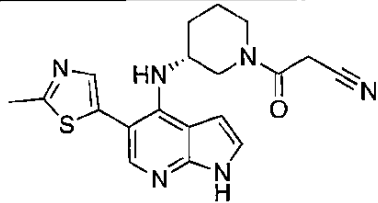
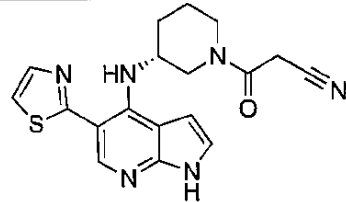
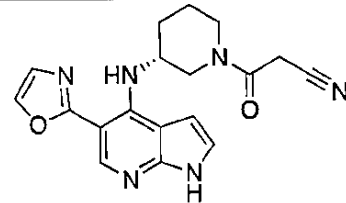
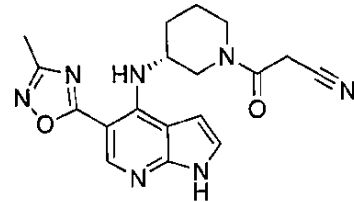
R₇₀₀₀およびR₈₀₀₀は、環を形成するために連結して、ピペリジン、ピロリジンなどの複素環を形成してもよいし、または他のヘテロ原子と共に、モルホリンなどの環を形成してもよく、

40

R₉₀₀₀は、H、–C₁–C₅アルキル、–C₃–C₆シクロアルキル、およびNR₇₀₀₀R₈₀₀₀から選択され、該アルキル基は、ハロゲン、–OH、または–CNから選択される1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

本発明は、式(I)の化合物の以下の実施例によりさらに例示される。

[0080]

	構造	名称
1		(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
2		(R)-3-(3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
3		(R)-3-(3-((5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
4		(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
5		(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
6		(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

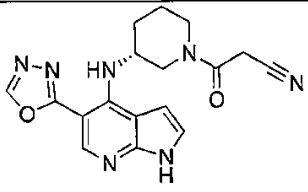
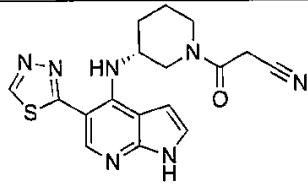
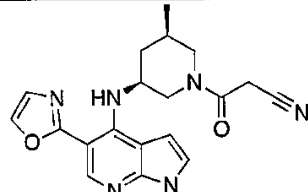
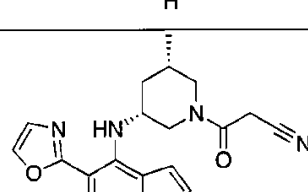
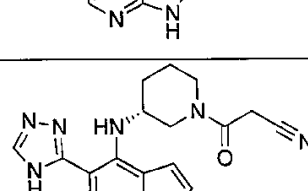
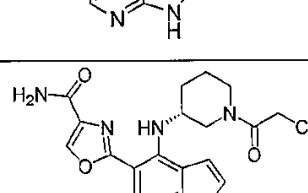
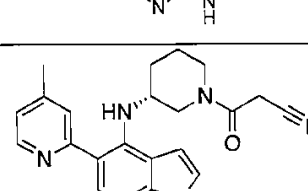
10

20

30

40

50

7		(R)-3-(3-((5-(1,3,4-oxasazazole-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro
8		rac-(R)-3-(3-((5-(1,3,4-thiazazole-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro
9		3-((3R,5S)-3-methyl-5-((5-(oxasazazole-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro
10		3-((3S,5R)-3-methyl-5-((5-(oxasazazole-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro
11		(R)-3-(3-((5-(4H-1,2,4-triazole-3-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro
14		(R)-2-(4-((1-(2-cyanoacetyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxasazazole-4-carboxamide
15		(R)-3-(3-((5-(4-methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)propyl)nitro

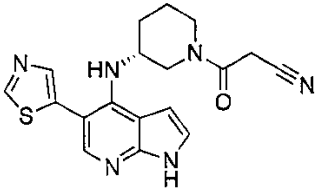
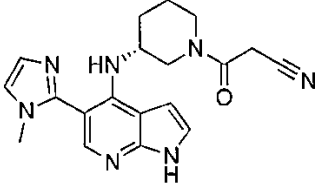
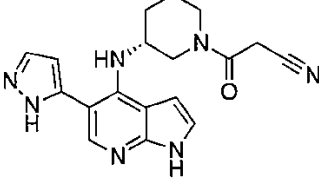
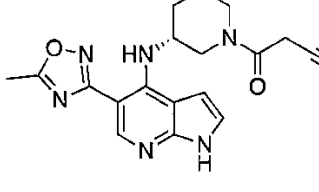
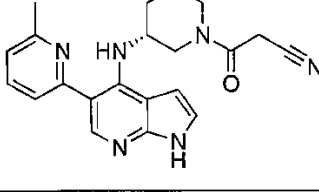
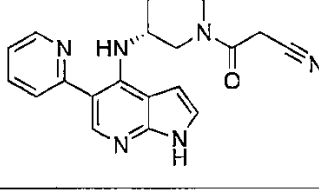
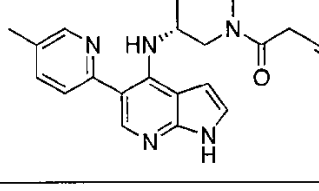
10

20

30

40

50

16		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(thiazol-5-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
17		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
18		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
19		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(5-methyl-1,2,4-oxisazazol-3-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
20		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(6-methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
21		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl
22		(R)-3-oxo-3-(3-((5-(5-methylpyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino) piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl

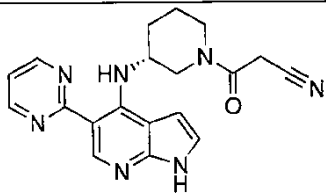
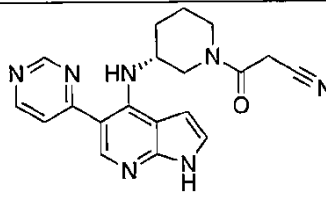
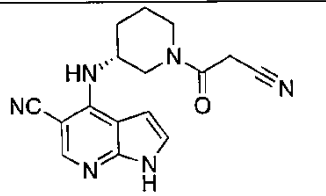
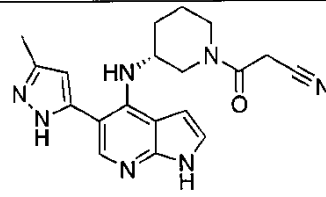
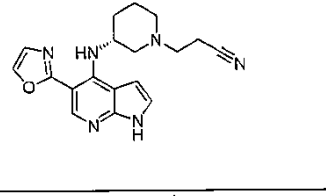
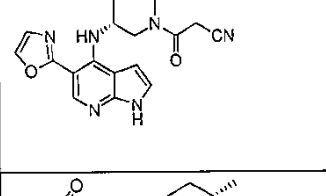
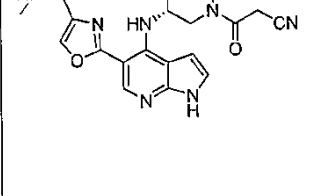
10

20

30

40

50

23		(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
24		(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
25		(R)-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル
26		(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
27		(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
28		3-((2S,5R)-2-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
30		2-(4-(((3R,6S)-1-(2-シアノアセチル)-6-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド

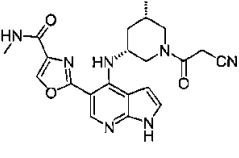
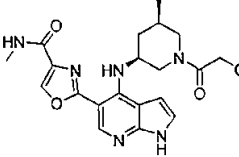
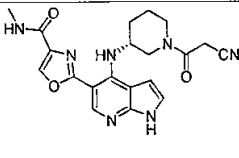
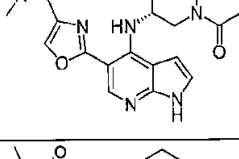
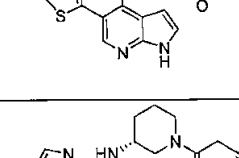
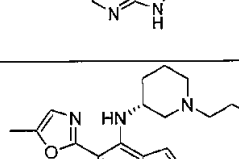
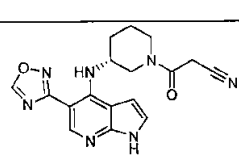
10

20

30

40

50

31		2-(4-((3R, 5S)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド
32		2-(4-((3S, 5R)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド
33		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミド
34		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチル-オキサゾール-4-カルボキサミド
35		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド
36		(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
37		(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
38		(R)-3-(3-((5-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-

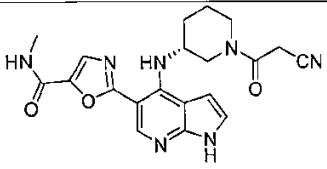
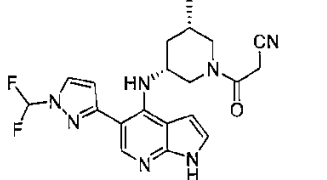
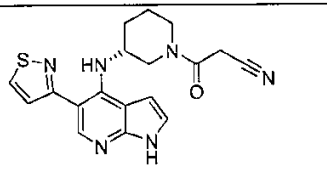
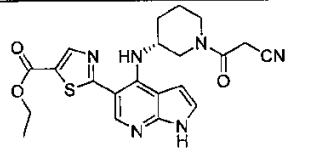
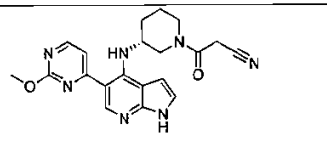
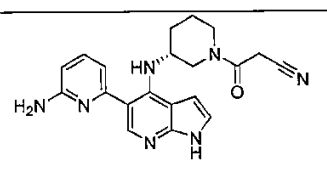
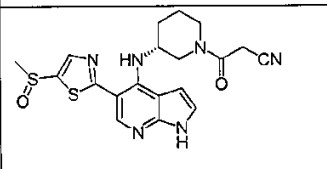
10

20

30

40

50

		3-オキソプロパンニトリル
39		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミド
40		3-((3R,5S)-3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
41		(R)-3-(3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
42		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキシレート
43		(R)-3-(3-((5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
44		(R)-3-(3-((5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
45		3-((3R)-3-((5-(5-(メチルスルフィニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

10

20

30

40

50

46		(R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
47		(R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
48		(R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
49		(R)-3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
50		2-シアノ-N-(1-(4-(4-((R)-1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド
51		(R)-3-((5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
52		3-((3S,5R)-3-メチル-5-(5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
53		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

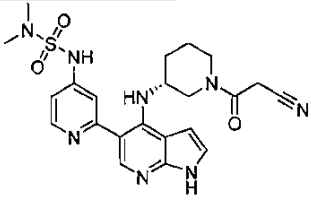
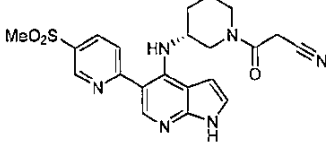
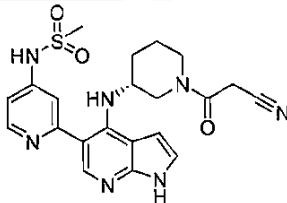
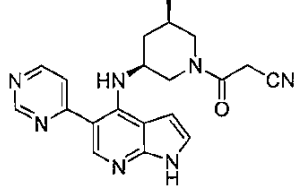
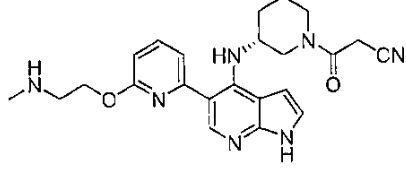
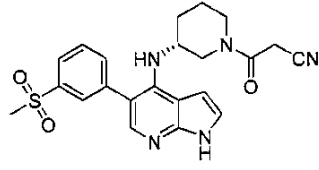
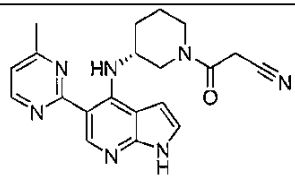
10

20

30

40

50

54		(R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)N,N-ジメチル硫酸ジアミド
55		(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
56		(R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド
57		3-((3R,5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
58		(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
59		(R)-3-(3-((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
60		(R)-3-(3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

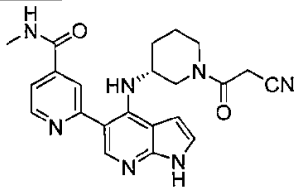
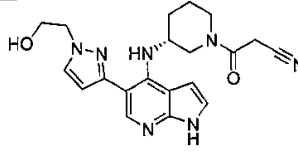
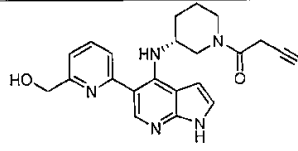
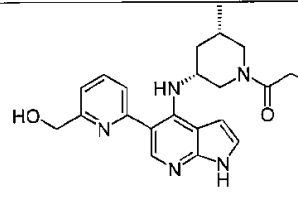
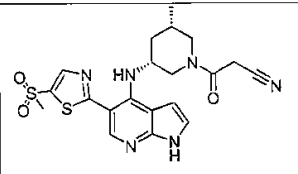
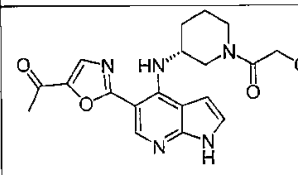
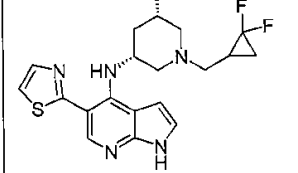
10

20

30

40

50

61		(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソニコチンアミド
62		(R)-3-(3-((5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
63		(R)-3-(3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
64		3-((3R,5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
65		3-((3S,5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
66		(R)-3-(3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
67		N-((3R,5S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

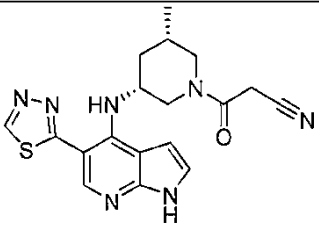
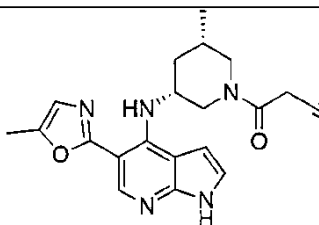
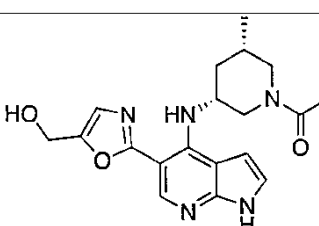
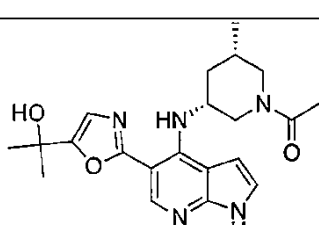
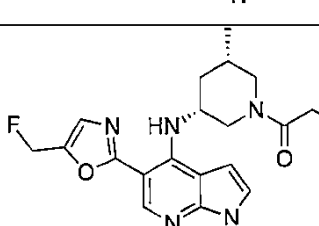
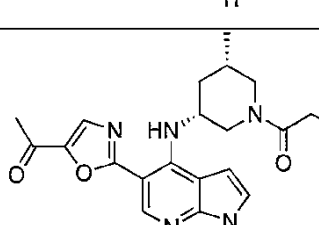
10

20

30

40

50

68		3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
69		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
70		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
71		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
72		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
73		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

10

20

30

40

50

74		3-((3R, 5S)-3-((5-(4-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
75		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
76		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
77		(R)-3-((3-((5-(4-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
78		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
79		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル

10

20

30

40

50

80		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
81		3-((3R, 5S)-3-((5-(4, 5-ビス(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
82		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-4-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
83		3-(4-(((1R, 5R)-3-(2-シアノアセチル)-5-メチルシクロヘキシル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソオキサゾール-5-カルボキサミド
84		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
85		3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

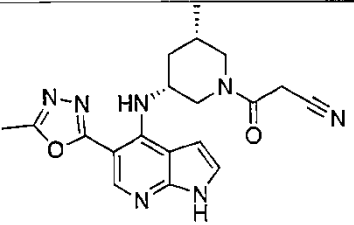
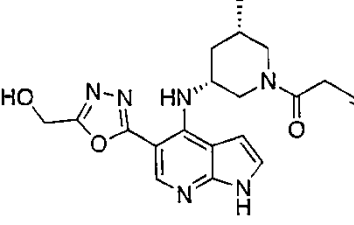
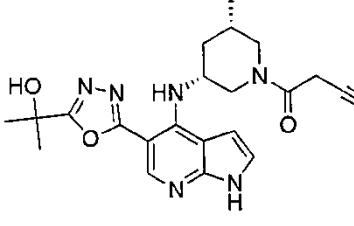
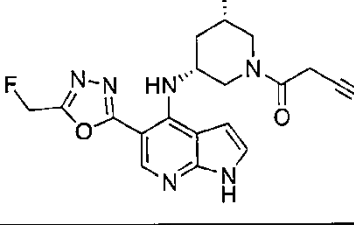
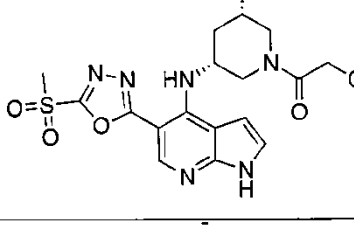
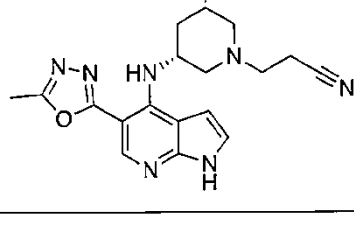
10

20

30

40

50

86		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
87		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
88		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
89		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
90		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
91		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル

10

20

30

40

50

92		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
93		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
94		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
95		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
96		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
97		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

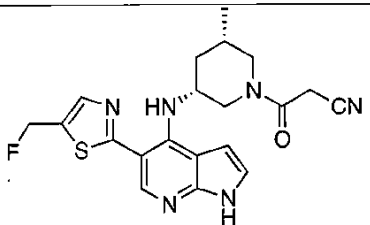
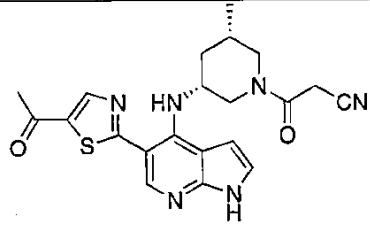
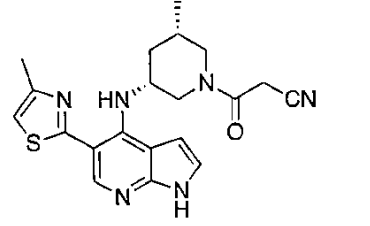
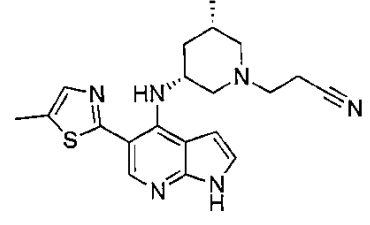
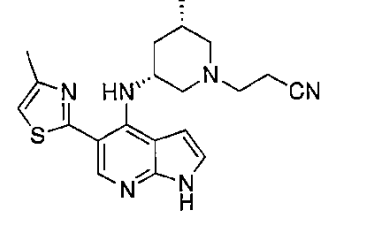
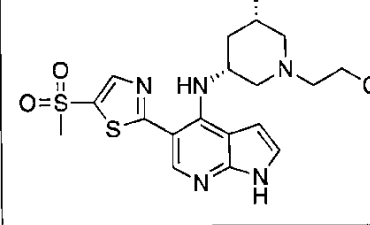
10

20

30

40

50

98		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
99		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
100		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
101		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
102		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
103		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル

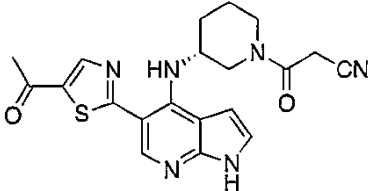
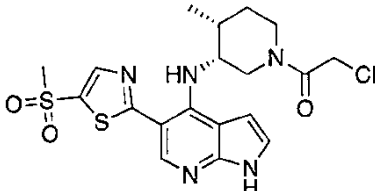
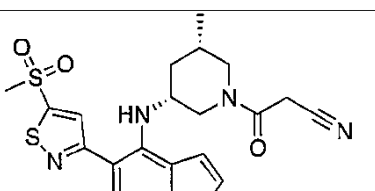
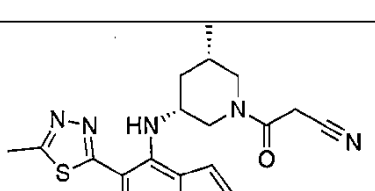
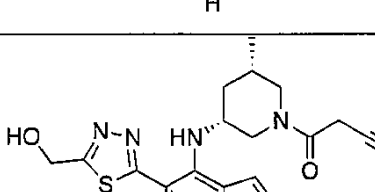
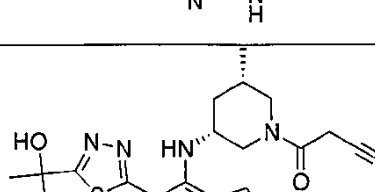
10

20

30

40

50

104		(R)-3-(3-((5-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
105		3-((3R, 4R)-4-メチル-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
106		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
107		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
108		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
109		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

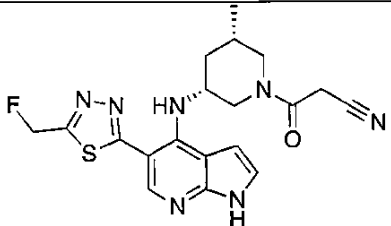
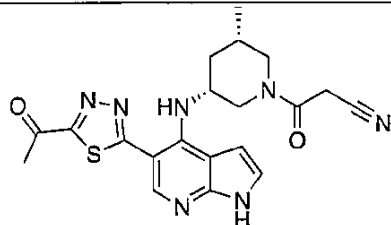
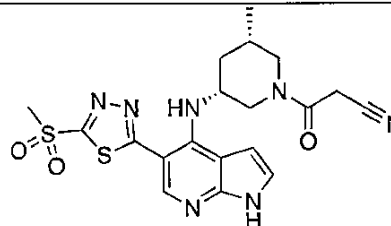
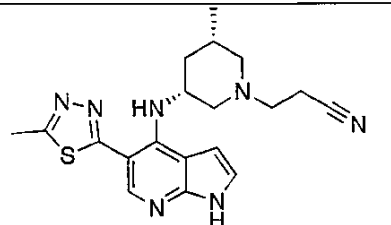
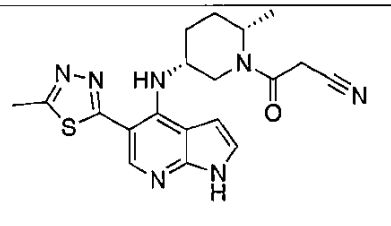
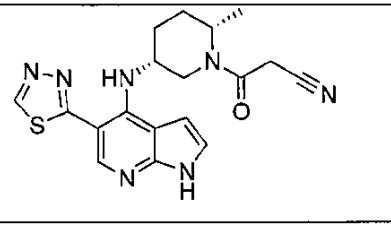
10

20

30

40

50

110		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(フルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
111		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-アセチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
112		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
113		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル
114		3-((2S, 5R)-2-メチル-5-((5-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
115		3-((2S, 5R)-5-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

10

20

30

40

50

116		3-((3R, 4R)-4-メチル-3-((5-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
117		3-((3R, 4R)-3-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
118		3-((3R, 5S)-3-((5-(5-(1-フルオロシクロプロピル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
119		N-((3R, 5S)-5-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-アミン
120		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(3-メチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
121		3-((3R, 5S)-3-((5-(6-アセチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

10

20

30

40

122		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-メチル スルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピ ロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン ニトリル
123		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチ ルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピ ロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ) ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン ニトリル
124		3-((3R, 5S)-3-((5-(4-アセチルピリジ ン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン -4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン- 1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
125		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(6-メチ ルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン- 1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
126		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-メチ ルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン- 1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
127		3-((3R, 5S)-3-((5-(4-(ヒドロキシメ チル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メ チルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロ パンニトリル

10

20

30

40

50

128		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
129		3-((3R, 5S)-3-((5-(2-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
130		3-((3R, 5S)-3-((5-(2-(フルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
131		3-((3R, 5S)-3-((5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
132		3-((3R, 5S)-3-((5-(2-アセチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
133		(R)-3-(3-((5-(4-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

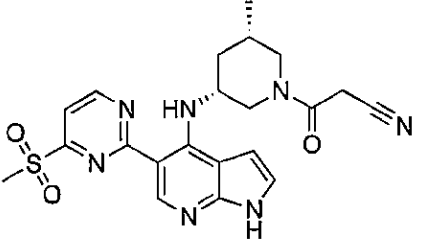
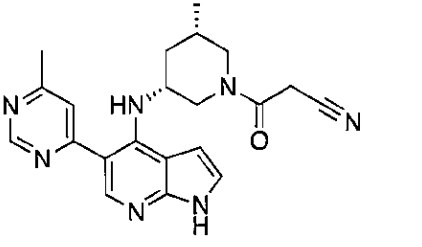
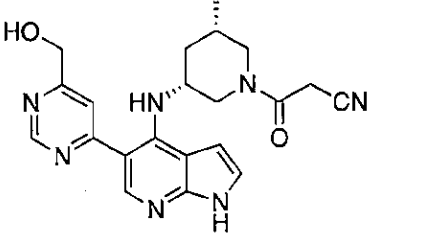
10

20

30

40

50

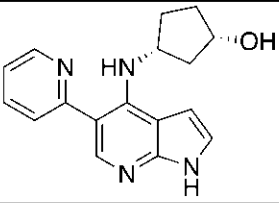
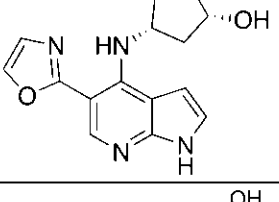
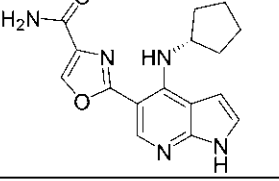
134		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルスルホニル)ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
135		3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(6-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
136		3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

10

20

本発明は、式 (II) の化合物の以下の実施例によりさらに例示される。

【0081】

実施例番号	構造	名称
12		(1S, 3R)-3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール
13		(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール
29		2-(4-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミド

30

40

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は腸に限定された化合物である。

【0082】

医薬組成物

50

一部の本明細書の実施形態は、本明細書の実施形態の化合物および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を対象とする。

本明細書で開示されているような化合物を、薬学的に許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物もまた提供される。

一部の実施形態では、本明細書で開示されている医薬組成物は腸に限定された化合物である。

【0083】

本明細書に記載されている化合物を原薬として投与することが可能であり得る一方、それらを医薬組成物として提示することもまた可能である。したがって、本明細書で開示されている、1つまたは複数のある特定の化合物、またはその誘導体を、1種または複数種の薬学的に許容されるその賦形剤と、任意に1種または複数種の他の治療用成分と一緒に含む医薬組成物が本明細書で提供されている。賦形剤は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。医薬組成物の適正な製剤は選択される投与経路に依存する。周知の技術、および賦形剤のいずれも適切であり、当技術分野で理解されるものとして使用することができる。本明細書で開示されている医薬組成物は、当技術分野で公知の任意の方式、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠の作製、粉碎、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスの手段により製造することができる。

一部の実施形態では、本明細書の実施形態による使用のための医薬組成物は、1種または複数種の生理学的に許容される賦形剤を使用する従来の方式で製剤化することができる。

【0084】

組成物には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜、経皮、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または腔内投与に対して適切なものが含まれるが、ただし、最も適切な経路は、例えば、レシピエントの状態および障害に依存し得る。組成物は、デポー注射またはインプラントによる投与に対して適切なものを含むことができる。組成物は、吸入による投与に対して適切なもの、例えば、気体、蒸気、または粉末などを含むことができる。組成物は、例えば、ネブライザー、加湿器、吸入器および気化器などを介するエアゾール剤としての投与に対して適切なものを含むことができる。組成物は、好都合に単位剤形で提示することができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。通常、これらの方法は、本明細書で開示されている化合物またはその誘導体（「活性成分」）を、1種または複数種の副成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般的に、組成物は活性成分を液体担体または微細に分割された固体担体または両方と均一におよび密に合わせ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の組成物へと成形することにより調製される。

【0085】

経口投与に対して適切な本明細書で開示されている化合物の組成物は、それぞれが既定量の活性成分を含有する独立した単位、例えば、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤などとして、粉末もしくは粒剤として、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型液体乳剤もしくは油中水型液体乳剤として提示されてもよい。活性成分はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として提示されてもよい。

【0086】

経口的に使用することができる薬学的調製物として、錠剤、ゼラチンで作製されプッシュフィットカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で作製された軟質の、密閉カプセル剤が挙げられる。錠剤は、任意に1種または複数種の副成分と共に圧縮または成型することにより作製される。圧縮錠は、適切な機器内で活性成分を自由流体、例えば、粉末または粒剤などの形態で圧縮し、任意に結合剤、不活性希釈剤、または滑沢剤、界面活性剤もしくは分散剤と混合することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らした粉末状化合物の混合物を適切な機器内で成型することによって作製することができる。錠剤は、コーティングしたり、刻み

をいれたりしてもよく、その中の活性成分のゆっくりとした放出または制御放出を提供するように製剤化することもできる。経口投与用のすべての組成物は、このような投与に対して適切な投与量であるべきである。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分を、充填剤、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、および／または滑沢剤、例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム、任意に安定剤と混合して含有することができる。軟質カプセル剤内で、活性化合物は、適切な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール中に溶解または懸濁させることができる。加えて、安定剤を加えてもよい。糖衣錠コアは適切なコーティングを用いて提供される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用することができ、これは、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してもよい。染料または顔料は、活性化合物の用量の異なる組合せを識別するまたは特徴付けるために錠剤または糖衣錠コーティングに加えることができる。

10

【0087】

化合物は、注射による、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤化することができる。注射用組成物は、例えば、アンプルまたは多回用量容器内に、保存剤が加えられた単位剤形で提示されてもよい。医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液または乳液などの形態を取ることができ、製剤化剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および／または分散剤を含有することができる。組成物は、単回用量または多回用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルに入れて提示することができ、使用直前に、無菌液体担体、例えば、生理食塩水またはパイロジェンを含まない滅菌水の添加のみが必要な粉末形態または冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。即時調製注射液および懸濁液は、以前に記述された種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

20

【0088】

非経口投与のための医薬組成物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および対象レシピエントの血液との等張性を組成物に付与する溶質を含有することができる活性化合物の水性および非水性（油性）滅菌注射液、ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油、例えば、ゴマ油、または合成脂肪酸エステル、例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリド、またはリポソームを含む。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加する物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランを含有することができる。任意に、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増加させて、極めて濃縮された溶液の調製を可能にする適切な安定剤または薬剤を含有することができる。

30

【0089】

以前に記載した医薬組成物に加えて、化合物はまたデポー剤調製物として製剤化することもできる。このような長時間作用型組成物は、インプランテーション（例えば、皮下または筋肉内）により、または筋肉注射により投与することができる。よって、例えば、化合物は、適切なポリマー性または疎水性物質（例えば、許容される油中の乳剤など）またはイオン交換樹脂、またはやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として製剤化することができる。

40

口腔内頬側または舌下の投与のため、医薬組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤、ロゼンジ剤、パステル剤、またはゲル剤の形態を取ることができる。このような組成物は、活性成分を香味つけたベース、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガント中に含むことができる。

化合物はまた、従来 of 坐剤基剤、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどを含有する坐剤または保持性浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化することもできる。

【0090】

本明細書で開示されているある特定の化合物は、非全身投与によるものである、局所的投

50

与で投与することができる。これは、本明細書で開示されている化合物を外部から表皮または口腔に適用すること、ならびにこのような化合物を耳、眼および鼻に滴下することを含む。対照的に、全身投与とは、経口、静脈内、腹腔内および筋肉内投与を指す。

【0091】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は眼科的に投与することができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、眼用組成物として投与することができる。本明細書の実施形態の化合物は、例えば、洗眼液、スプレー、または点眼剤を含む、局所投与のための液体調製物として投与することができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、例えば、眼瞼に適用される半固体調製物、例えば、クリーム剤、ローション剤、ゲル、軟膏剤、またはペースト剤として投与することができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、固体剤形として、例えば、眼表面に適用して、改変された放出をもたらす、例えば、粉末として投与することができる。一部の実施形態では、本明細書の実施形態の化合物は、手術によるインプラントーション、非経口製品（例えば、角膜内または硝子体内製品）、洗浄用液体などのためのデバイスを介して投与される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物を含む医薬組成物は、滅菌であり、微粒子物質を含まない。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、眼内注射、眼窩内注射、または硝子体内注射により投与することができる。一部の実施形態では、眼内注射は、眼の前眼房、眼の後眼房、またはこれらの組合せに対するものであってよい。例えば、本明細書で開示されている化合物は、眼の後部眼窩内領域に投与することができる。

10

20

【0092】

一部の実施形態では、局所投与に対して適切な医薬組成物として、皮膚を介して炎症部位に浸透するのに適切な液体または半液体調製物、例えば、眼、耳または鼻への投与に対して適切な溶液、粉末、流体乳剤、流体懸濁液、半固体、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ゲル剤、ゼリー、発泡剤、塗布剤、ローション剤、およびドロップ剤が挙げられる。局所投与のための活性成分は、例えば、組成物の0.001%~10% w/w（質量百分率）を含み得る。ある特定の実施形態では、活性成分は、10% w/wもの量を含み得る。他の実施形態では、活性成分は5% w/w未満を含み得る。ある特定の実施形態では、活性成分は2% w/w~5% w/wを含み得る。他の実施形態では、活性成分は0.1%~1% w/wの組成物を含み得る。

30

【0093】

局所的または経皮的投与のためのゲル剤は、一般的に、揮発性溶媒、不揮発性溶媒、および水の混合物を含み得る。ある特定の実施形態では、緩衝溶媒系の揮発性溶媒構成成分は低級（C₁~C₆）アルキルアルコール、低級アルキルグリコールおよび低級グリコールポリマーを含み得る。さらなる実施形態では、揮発性溶媒はエタノールである。揮発性溶媒構成成分は、経皮吸収促進剤として作用すると考えられ、その一方でまたそれが蒸発する際に皮膚に冷却作用をもたらす。緩衝溶媒系の不揮発性溶媒部分は、低級アルキレングリコールおよび低級グリコールポリマーから選択される。ある特定の実施形態では、プロピレングリコールが使用される。不揮発性溶媒は、揮発性溶媒の蒸発を遅らせ、緩衝溶媒系の蒸気圧を減少させる。この不揮発性溶媒構成成分の量は、揮発性溶媒と同様に、使用される薬学的化合物または薬物により決定される。系内の不揮発性溶媒が少なすぎる場合、揮発性溶媒の蒸発により、薬学的化合物は結晶化することがあり、過剰量は、溶媒混合物からの薬物放出が弱いため、バイオアベイラビリティの欠如をもたらし得る。緩衝溶媒系の緩衝構成成分は、当技術分野で一般的に使用されているいずれの緩衝液から選択することができる。ある特定の実施形態では、水が使用される。成分の一般的な比は、不揮発性溶媒約20%、揮発性溶媒約40%、および水約40%である。局所的組成物に加えることができるいくつかの任意の成分が存在する。これらとして、これらに限定されないが、キレート化剤およびゲル化剤が挙げられる。適当なゲル化剤として、これらに限定されないが、半合成のセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）および合成ポリマー、および化粧品用薬剤を挙げることができる。

40

50

【0094】

ローション剤として、皮膚または眼への適用に対して適切なものが挙げられる。洗眼液は、殺菌剤を含有してもよい滅菌水溶液を含むことができ、ドロップ剤の調製のための方法と類似の方法で調製することができる。皮膚への適用のためのローション剤または塗布剤はまた、乾燥を速め、皮膚を冷却するための薬剤、例えば、アルコールまたはアセトン、および／または加湿剤、例えば、グリセロールまたは油、例えば、ヒマシ油または落花生油を含むことができる。

【0095】

クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤は、外部適用のための活性成分の半固体医薬組成物である。これらは、細かく分割したまたは粉末形態で活性成分を、単独で、または水性もしくは非水性流体中の溶液もしくは懸濁液中で、適切な機構の助けを借りて、グリース状または非グリース状基剤と共に混合することにより作製することができる。基剤は、炭化水素、例えば、硬質、軟質または流動パラフィン、グリセロール、蜜ろう、金属石鹸；粘液；天然由来の油、例えば、アーモンド油、トウモロコシ油、ラッカセイ油、ヒマシ油またはオリーブ油；羊毛脂もしくはその誘導体または脂肪酸、例えば、ステアリン酸またはオレイン酸を、アルコール、例えば、プロピレングリコールまたはマクロゲルと一緒に含むことができる。医薬組成物は、任意の適切な界面活性剤、例えば、アニオン性、カチオン性または非イオン性界面活性剤など、例えば、ソルビタンエステルまたはそのポリオキシエチレン誘導体を組み込むことができる。懸濁剤、例えば、天然ガム、セルロース誘導体、または無機材料、例えば、ケイ素質シリカ、およびラノリンなどの他の成分も含めることができる。

【0096】

ドロップ剤は、滅菌の水性または油性の溶液または懸濁液を含むことができ、活性成分を、殺菌剤および／もしくは抗菌剤ならびに／または任意の他の適切な保存剤の適切な水溶液に、さらにある特定の実施形態では、界面活性剤を含む適切な水溶液に溶解することにより調製することができる。次いで、生成した溶液を濾過で浄化し、適切な容器に移し、次いでこれを密閉し、オートクレーブにより、または98～100℃で30分間維持することにより滅菌することができる。代わりに、溶液は濾過で滅菌し、無菌技術により容器に移すこともできる。ドロップ剤の中に包含するのに適切な殺菌剤および抗菌剤の例は、硝酸フェニル水銀または酢酸フェニル水銀（0.002%）、塩化ベンズアルコニウム（0.01%）および酢酸クロルヘキシジン（0.01%）である。油性溶液の調製に対して適切な溶媒はグリセロール、希釈アルコールおよびプロピレングリコールを含む。例えば、口腔内頬側または舌下などの口内への局所投与のための医薬組成物として、香味づけた基剤、例えば、スクロースおよびアカシアまたはトラガント内に活性成分を含むロゼンジ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの基剤中に活性成分を含むパステル剤が挙げられる。

【0097】

吸入による投与のために、化合物は、好都合なことに、インサフレーター、ネブライザー加圧式パックまたはエアゾールスプレー剤を送達する他の好都合な手段で送達することができる。加圧式パックは、適切な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体を含むことができる。加圧エアゾール剤の場合、投与量単位は、定量を送達する弁を提供することにより決定することができる。代わりに、吸入または吹送法による投与のため、本発明による化合物は、乾燥粉末組成物、例えば、化合物のパウダーミックスおよび適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンなどの形態を取ることもできる。粉末組成物は、単位剤形で、例えば、吸入器もしくはインサフレーターの助けを借りてそこから粉末を投与することができるカプセル剤、カートリッジ、ゼラチンまたはブリストアパックなどで提示することもできる。

【0098】

好ましい単位投与量医薬組成物は、本明細書で以下に列挙されているような活性成分の有

10

20

30

40

50

効用量、またはその適当な画分を含有する。

特に上述された成分に加えて、上記に記載された医薬組成物は、対象とする医薬組成物の種類を考慮して、当技術分野の他の従来薬剤を含むことができ、例えば経口投与に対して適切な医薬組成物は香味剤を含むことができることを理解されたい。

【0099】

化合物は、1日当たり0.1～500mg/kgの用量で投与することができる。成人ヒトに対する用量範囲は一般的に5mg～2g/日である。独立した単位で提供される錠剤または他の提示形態は、好都合なことに、このような投与量で有効である量の1種または複数種の化合物を含有しても、またはその複数分として、例えば、5mg～500mg、普通は約10mg～200mgを含有する単位を含有してもよい。

担体材料と組み合わせて、単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与モードに応じて変動することになる。

【0100】

医薬品として利用する場合、化合物は医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は薬学分野で周知の方式で調製することができ、局部的処置または全身処置が所望されるかどうか、および処置すべき領域に応じて、様々な経路で投与することができる。開示化合物または組成物の投与は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含めた、粉末またはエアゾール剤の吸入または吹送法；気管内または鼻腔内により）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、局所的（皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、または腔内投与であってよい。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは点滴；または脳内、例えば、髄腔内または側脳室内投与を含む。非経口投与は単一のボラス投与の形態であるか、または例えば、連続的な灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物は、発泡剤、経皮パッチ、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、溶液、流体乳剤、流体懸濁剤、半固体、ペースト剤、ドロップ剤、坐剤、スプレー剤、液体および散剤を含むことができる。従来の薬学的担体、水性、粉末または油性の基剤、増粘剤などが必要または望ましいこともある。コーティングしたコンドーム、手袋などもまた有用となり得る。一部の実施形態では、化合物は、薬学的に許容される希釈剤、充填剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、疎水性ビヒクル、水溶性ビヒクル、乳化剤、緩衝剤、保湿剤、加湿剤、可溶化剤、保存剤などと共にこのような医薬組成物中に含有することができる。当業者であれば、手引きとしての様々な薬理学的参考文献を参照することができる。例えば、Modern Pharmaceuticals, 5th Edition, Banker & Rhodes, CRC Press (2009);およびGoodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 13th Edition, McGraw Hill, New York (2018)を開覧することができる。

【0101】

一部の実施形態では、JAKキナーゼ媒介性疾患を処置する方法は本明細書で開示されている実施形態の医薬組成物を投与することによる。一部の実施形態では、化合物は治療有効量内である。一部の実施形態では、治療有効量は本明細書で開示されている量である。本明細書で開示されている一部の実施形態はまた、活性成分としての本明細書で開示されている1つまたは複数の化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含有する医薬組成物を含む。

一部の実施形態では、医薬組成物を作製する方法は、活性成分を賦形剤と混合すること、賦形剤を使用して活性成分を希釈すること、または例えば、カプセル剤、サシェ剤、紙、もしくは他の容器の形態で、担体内に活性成分を包み込むことを含む。賦形剤が希釈剤としての機能を果たす場合、賦形剤は固体、半固体、または液体の材料であり得、活性成分に対してビヒクル、担体または媒体として作用する。よって、医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ剤、エアゾール剤（固体としてまたは液体媒体で）、軟膏剤、例えば、10質量%までの活性化合物を含有する、軟質および硬質ゼラチンカプセル、坐剤、注射可能な滅菌溶液

、ならびに滅菌包装された粉末の形態であり得る。

【0102】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ剤、および共晶溶媒、共晶ベースのイオン性液体、またはイオン性液体を含むメチルセルロースが挙げられる。加えて、医薬組成物は滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤、例えば、メチル-およびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤；ならびに香味剤を含むことができる。医薬組成物は、当技術分野で公知の手順を利用することにより患者に投与した後で活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出が生じるように製剤化することができる。

10

【0103】

医薬組成物は単位剤形に製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、各単位が所望の治療効果をもたらすように計算した既定量の活性物質を、適切な医薬賦形剤と一緒に含有する、ヒト対象および他の哺乳動物のための一単位剤形として適切な物理的に独立した単位を指す。

【0104】

活性化合物は、幅広い投与量範囲にわたり有効であり得、治療有効量で一般的に投与することができる。しかし、実際に投与される化合物の量は普通、処置される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に従い医師により決定されることになることを理解されたい。

20

【0105】

一部の実施形態では、医薬組成物は、約0.01%～約50%の本明細書で開示されている1つまたは複数の化合物を含むことができる。一部の実施形態では、1つまたは複数の化合物は、約0.01%～約50%、約0.01%～約45%、約0.01%～約40%、約0.01%～約30%、約0.01%～約20%、約0.01%～約10%、約0.01%～約5%、約0.05%～約50%、約0.05%～約45%、約0.05%～約40%、約0.05%～約30%、約0.05%～約20%、約0.05%～約10%、約0.1%～約50%、約0.1%～約45%、約0.1%～約40%、約0.1%～約30%、約0.1%～約20%、約0.1%～約10%、約0.1%～約5%、約0.5%～約50%、約0.5%～約45%、約0.5%～約40%、約0.5%～約30%、約0.5%～約20%、約0.5%～約10%、約0.5%～約5%、約1%～約50%、約1%～約45%、約1%～約40%、約1%～約35%、約1%～約30%、約1%～約25%、約1%～約20%、約1%～約15%、約1%～約10%、約1%～約5%、約5%～約45%、約5%～約40%、約5%～約35%、約5%～約30%、約5%～約25%、約5%～約20%、約5%～約15%、約5%～約10%、約10%～約45%、約10%～約40%、約10%～約35%、約10%～約30%、約10%～約25%、約10%～約20%、約10%～約15%の量内、またはこれらの範囲のうちの1つの範囲内の値である。具体例は、約0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.25%、約0.5%、約0.75%、約1%、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、またはこれらの値のうちのいずれか2つの値の間の範囲を含むことができる。前述はすべて医薬組成物の質量パーセンテージを表す。一部の実施形態では、医薬組成物は局所投与に対して適切である。一部の実施形態では、医薬組成物は経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または腔内の投与に対して適切である。

30

40

【0106】

50

一部の実施形態では、化合物は治療有効量内である。一部の実施形態では、治療有効量は、約1mg～約1000mg、約1mg～約900mg、約1mg～約800mg、約1mg～約700mg、約1mg～約600mg、約1mg～約500mg、約1mg～約400mg、約1mg～約300mg、約1mg～約200mg、約1mg～約100mg、約10mg～約1000mg、約50mg～約1000mg、約100mg～約1000mg、約200mg～約1000mg、約300mg～約1000mg、約400mg～約1000mg、約500mg～約1000mg、約10mg～約500mg、約50mg～約500mg、約100mg～約500mg、約10mg～約300mg、約50mg～約300mg、約100mg～約300mg、約10mg～約150mg、約50mg～約150mg、約60mg～約120mg、約50mg～約120mgまたはこれらの値いずれか2つの値の間の範囲であってよい。具体例として、例えば、約1000mg、約900mg、約800mg、約700mg、約750mg、約600mg、約500mg、約400mg、約450mg、約300mg、約250mg、約200mg、約175mg、約150mg、約125mg、約120mg、約110mg、約100mg、約90mg、約80mg、約70mg、約60mg、約50mg、約30mg、約20mg、または上記に開示された範囲の間の任意の値が挙げられる。

10

【0107】

一部の実施形態では、治療有効量は、例えば、処置が行われる特定の使用、化合物の投与方式、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に従い変動し得る。医薬組成物中の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特徴（例えば、疎水性）、および投与経路を含むいくつかの要因に応じて変動し得る。例えば、化合物は、約0.1～約10% w/vの化合物を含有する非経口投与用の水性の生理学的緩衝液で提供することができる。化合物に対するいくつかの典型的な用量範囲は1日当たり約1μg/kg～約1g/kg（体重）である。一部の実施形態では、用量範囲は1日当たり約0.01mg/kg～約100mg/kg（体重）である。投与量は、疾患または障害の種類および進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的効力、賦形剤の組成、およびその投与経路などの変数に依存する可能性が高い。有効用量は、*in vivo*または動物モデル試験システムから誘導された用量反応曲線から外挿することができる。

20

患者に投与される化合物または組成物の量は、何が投与されか、投与の目的、例えば、予防または療法、患者の状態、投与の方式などに応じて変動することになる。治療的用途において、組成物は、すでに疾患を患っている患者に、疾患およびその合併症の症状を治療させるまたは少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で投与することができる。

30

【0108】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質と呼ぶ場合、医薬組成物が同等に治療的に有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤へと容易に再分割され得るように、活性成分は通常医薬組成物全体にわたり均一に分散している。次いで、この固体の予備製剤を、例えば、約0.1～約1000mgの活性成分を含有する上記に記載されている種類の単位剤形へと再分割する。

40

【0109】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングしてもよく、またはさもなければ混合して、長期的作用という利点をもたらす剤形を提供することもできる。例えば、錠剤または丸剤は内剤および外剤の構成成分を含むことができ、後者は前者の上に被さった外被の形態である。2つの構成成分は、胃の中での崩壊に耐え、内側の構成成分が無傷で十二指腸へと送り出されることまたは放出を遅延させることを可能にする働きをする腸溶層で分離してもよい。このような腸溶層またはコーティングに対して様々な材料を使用することができ、このような材料は、いくつかのポリマー酸およびポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

50

【0110】

経口的投与または注射による投与のために本発明の化合物および組成物を組み込むことができる液体形態として、水溶液、適切に香味づけたシロップ剤、水性または油性懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、またはピーナッツ油などの食用油を有する香味づけた乳剤、ならびにエリキシル剤および類似の薬学的ビヒクルが挙げられる。

吸入または吹送法のための組成物として、薬学的に許容される、水性もしくは有機溶媒またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体組成物は、上記に記載されているような適切な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。一部の実施形態では、医薬組成物は、局所的または全身作用のために、経口経路または経鼻呼吸経路により投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧溶液は直接噴霧装置から吸うことができ、または噴霧装置をフェイスマスクテント、または間欠的陽圧呼吸機器に取り付けることもできる。溶液、懸濁液、または粉末組成物を、組成物を適当な方式で送達するデバイスから経口的にまたは経鼻的に投与することができる。

10

【0111】

一部の実施形態では、患者へ投与される医薬組成物は、上記に記載されている医薬組成物の形態であり得る。一部の実施形態では、これらの組成物は、従来の殺菌技術で滅菌することができ、または無菌化濾過してもよい。水溶液は、そのまま使用するようにパッケージ化し、または凍結乾燥されてもよく、この凍結乾燥した調製物を投与前に滅菌の水性担体と合わせる。一部の実施形態では、化合物の調製物のpHは、約3～約11、約5～約9、約5.5～約6.5、または約5.5～約7.5である。ある特定の前述の賦形剤、担体、または安定剤の使用が薬学的塩の形成をもたらすことを理解されたい。

20

【0112】

使用の方法

本発明は、対象におけるJAK媒介性機能をモジュレートする方法であって、治療有効量の化合物または本明細書で開示されているような化合物を含有する医薬組成物の投与を含む方法に関する。

本発明はまた、本明細書に記載の化合物と、少なくとも1種のJAKキナーゼアイソフォームとの間の相互作用を介してJAK媒介性疾患を阻害する方法に関する。この相互作用は、JAKキナーゼ、JAKキナーゼの発現、JAKキナーゼの正常な結合パートナーへの結合、細胞表現型または細胞増殖により生成される生化学的出力の変化をもたらすことができる。これらの変化をモニターして、本明細書に記載されている化合物により達成されるモジュレーションの範囲を決定することができる。このような方法は、疾患の処置のモード、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどであってよい。

30

【0113】

JAK媒介性疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書で開示されているような化合物、その誘導体、またはこれらの組合せを投与することを含む方法もまた本明細書に提供されている。ある特定の実施形態では、治療有効量の本明細書で開示されているような化合物、その誘導体、またはこれらの組合せは、医薬組成物の形態であってよい。実施形態では、医薬組成物は薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

40

実施形態では、本発明の化合物により処置されるJAKキナーゼに関連する疾患または障害として、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物、または心血管もしくは脳血管障害が挙げられる。よって、一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者においてJAK媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、前記患者に、治療有効量の提供された化合物、またはその組成物を投与することを含む方法を提供する。このようなJAK媒介性疾患または障害として、これらに限定されないが、本明細書に記載されているものが挙げられる。

一部の本明細書の実施形態は、対象におけるJAK媒介性機能のモジュレーションの方法であって、治療有効量の本明細書で開示されているような腸に限定された化合物の投与を

50

含む方法を対象とする。一部の実施形態では、対象において J A K を阻害する方法は、対象に本明細書の実施形態の腸に限定された化合物を投与することを含む。

【0114】

本発明はまた、少なくとも 1 種の J A K 機能を阻害する方法であって、J A K キナーゼを、本明細書に記載されているような腸に限定された化合物に接触させるステップを含む方法に関する。J A K キナーゼの細胞表現型、細胞増殖、活性、活性のある J A K キナーゼにより生成される生化学的出力の変化、J A K キナーゼの発現、または J A K キナーゼの天然結合パートナーへの結合をモニターすることができる。このような方法は、疾患の処置のモード、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどであってよい。

【0115】

J A K 媒介性疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書で開示されているような腸に限定された化合物を投与することを含む方法もまた本明細書に提供されている。一部の実施形態では、投与は腸に限定される。ある特定の実施形態では、治療有効量の本明細書で開示されているような腸に限定された化合物は、医薬組成物の形態であってよい。実施形態では、医薬組成物は薬学的に許容される賦形剤をさらに含むことができる。

【0116】

一部の実施形態では、前記 J A K 媒介性疾患または障害は、皮膚障害、掻痒症、脱毛障害、がん、新生物、アルツハイマー病、炎症状態、結合組織疾患および自己免疫性状態から選択される。

ある特定の実施形態では、前記 J A K 3 媒介性疾患または障害は、新生物、悪性腫瘍、骨髄増殖性障害、造血性新生物、骨髄性新生物、骨髄線維症、原発性骨髄線維症を含むリンパ新生物、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、急性および慢性白血病、リンパ腫、菌状息肉腫を含む皮膚リンパ腫、他の骨髄性悪性腫瘍、および骨髄異形成症候群である。

【0117】

ある特定の実施形態では、前記 J A K 媒介性疾患は、自己免疫障害または自己免疫応答、免疫応答の広範な活性化、細菌感染症、ウイルス感染症、炎症、慢性および／もしくは急性炎症性障害もしくは状態、および／または自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物、または心血管障害もしくは脳血管障害、皮膚障害、掻痒症、脱毛障害、がんもしくは悪性腫瘍、自己免疫性結合組織疾患および自己免疫性状態；ステイル病、成人発症型ステイル病、T h 1 7 関連炎症、多発軟骨炎（例えば、再発性多発軟骨炎）；筋炎、多発性筋炎、自己免疫性筋炎、皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎；重症筋無力症；関節炎（例えば、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身開始若年性関節リウマチ、骨関節炎、感染性関節炎、炎症性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎、特発性関節炎、若年性特発性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、乾癬性関節炎）、椎骨炎／脊椎関節炎／脊椎関節症（強直性脊椎炎）、痛風、強皮症（全身性強皮症、若年性強皮症）、ライター症候群／反応性関節炎、ライム病、ループス／全身性エリテマトーデス（S L E）、エリテマトーデス、小児性全身性エリテマトーデス、皮膚ループス（準急性皮膚ループス、慢性皮膚ループス／円板状ループス、凍瘡エリテマトーデス）、リウマチ性多発筋痛症、腱付着部炎、混合性結合組織疾患、腱付着部症；心炎、心筋炎、血管新生障害、骨髄異形成症候群、アテローム性動脈硬化症、再狭窄（アテローム硬化型の冠動脈の再狭窄）、急性冠不全症候群、心筋梗塞、心臓同種異系移植血管障害、移植動脈症；血管炎（大血管血管炎、小血管血管炎、巨細胞動脈炎、結節性多発動脈炎、血管炎症候群：高安動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット氏病を含む）、乳児発症性のインターフェロン遺伝子刺激物質（S T I N G）関連血管障害（S A V I）；消化器疾患、小腸結腸炎、大腸炎、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、過敏性腸症候群、腸炎症候群／瘻性結腸、セリアック病；急性および慢性膵炎；原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬変症、例えば、原発性胆汁性肝硬変または脂肪肝疾患による肝硬変症（例えば、アルコール性および非アルコール性脂肪変性）；食道炎、胃炎、胃および十二指腸潰瘍、腹膜炎；腎症：免疫媒介性糸球体腎症、自己免疫性腎症、膜性糸球体症、慢性進行性腎症、糖尿病性腎臓疾患／糖尿病性腎

10

20

30

40

50

症、腎臓線維症、腎臓虚血性／再灌流傷害、H I V 関連腎症、尿管閉塞性腎症、糸球体硬化症、タンパク質尿、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、免疫媒介性腎症である腎症、自己免疫性腎症、慢性進行性腎症、糖尿病性腎症、腎臓線維症、関連する虚血性／再灌流傷害、H I V 関連腎症、尿管閉塞性腎症、糸球体腎炎、慢性腎臓疾患（例えば、糖尿病性腎症）、高血圧誘発性腎症、糸球体硬化症、タンパク質尿、ネフローゼ症候群、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎、糖尿病性腎臓疾患、ループス腎炎；間質性膀胱炎；歯周炎、歯肉炎；肺炎症、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、アレルギー性気管支肺真菌症、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、固定性気流閉塞を伴う喘息、運動誘発喘息、咳喘息、職業関連喘息、夜間（夜行性）喘息、肥満に伴う喘息、好酸球性喘息、ステロイド耐性喘息／重症喘息、外因性喘息、内因性／原因不明の喘息、チャーグストラウス症候群、細気管支炎、閉塞性細気管支炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、間質性肺疾患（肺線維症、特発性肺線維症）、急性肺損傷、肺線維症（例えば、特発性肺線維症または嚢胞性線維症）、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、急性肺損傷、薬物誘発性肺損傷；メニエール病；眼の障害、（例えば）、眼の炎症、ブドウ膜炎、ドライアイ／乾性角結膜炎、強膜炎、上強膜炎、角膜炎／角膜症、脈絡膜炎、レチナール血管炎、視神経炎、網膜症（糖尿病性網膜症、免疫介在性網膜症、黄斑変性、湿性黄斑変性、乾性（加齢に伴う）黄斑変性）を含めたものなど；肥満細胞症、鉄欠損症貧血、尿毒症、好酸球増加症候群（H E S）、全身性肥満細胞疾患（S M C D）、骨髓異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病；骨吸収疾患；神経変性障害、神経系／神経筋の障害（例えば）、多発性硬化症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）（家族性A L S、散発性A L S）、アルツハイマー病、重症筋無力症、ランバートイートン筋無力症候群（L E M S）、ギランバレー症候群、髄膜炎、脳炎、外傷性脳傷害；神経系損傷、寄生虫妄想症、ニューロンプロセスおよび感覚性認知の異常調節、脳卒中／ニューロンの虚血、脊髄損傷、末梢神経障害、幻触、脊髄損傷、精神疾患；疼痛（急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または線維筋痛）知覚異常、神経刺激、末梢神経障害；掻痒症／かゆみ（アトピー性掻痒症、乾性掻痒症、乾癬関連の掻痒症／乾癬のかゆみ／乾癬関連のかゆみ）、急性掻痒症、慢性掻痒症、特発性掻痒症、慢性特発性のかゆみ、胆管性のかゆみ、肝胆道関連のかゆみ、腎臓関連のかゆみ／腎性のかゆみ、尿毒性かゆみ、胆汁うっ滞、妊娠時の肝内胆汁うっ滞、慢性単純性苔癬関連の掻痒症、リンパ腫関連のかゆみ、白血病関連のかゆみ、結節性痒疹、アトピー性皮膚炎関連のかゆみ、アトピー性かゆみ／アトピー性掻痒症、水疱性かゆみ、腕橈骨の掻痒症、神経原性かゆみ、神経障害性かゆみ、背部錯感覚症、H I V のそう痒性丘疹状発疹、心因性かゆみ、水泳性痒疹、掻痒症または尿毒性かゆみ、じんま疹性かゆみ；皮膚の障害、（例えば）皮膚の薬物反応／薬疹、乾燥症／乾燥皮膚、皮膚発疹、皮膚増感作用、皮膚刺激、日焼け、髭剃り疹、ヒトジラミ、アタマジラミ／シラミ寄生症、毛ジラミ、皮膚幼虫移行症、疥癬、寄生虫感染症、昆虫寄生、じんま疹性／発疹、丘疹状じんま疹、虫刺され、昆虫刺傷、フケ、皮膚上の異物またはデバイス、真菌感染症、ヘルペス、水痘／水疱瘡、好酸球性毛包炎、妊娠時の皮膚病／妊娠時のそう痒性じんま疹性丘疹およびプラーク（P U P P）、炎症性皮膚病、好中球皮膚病、組織球好中球皮膚病、腸バイパス症候群皮膚病、乾癬／尋常性乾癬、扁平苔癬、硬化性苔癬、ざ瘡（尋常性ざ瘡、面皰性のざ瘡、炎症性ざ瘡、小節嚢胞性ざ瘡、瘢痕性ざ瘡、ケロイドざ瘡項部）、アトピー（アレルギー性接触感作、アレルギー性皮膚炎）皮膚炎（アトピー性皮膚炎／湿疹、接触性皮膚炎、光線皮膚炎、脂漏性皮膚炎、うっ血皮膚炎、急性熱性好中球皮膚病（スイート症候群）、リボジストロフィおよび高温症候群を伴う慢性非定型好中球皮膚病（C A N D L E 症候群）、化膿性汗腺炎、発疹、壊疽性膿皮症、脱毛症（眉脱毛症、鼻孔間毛の脱毛症、瘢痕性脱毛症（例えば、瘢痕性の脱毛症、頭頂部遠心性瘢痕性脱毛症、扁平毛孔性苔癬、前頭部線維形成性脱毛症、脱毛性毛包炎）、非瘢痕性脱毛症（円形脱毛症（A A）（斑点状A A、全頭脱毛症（A T）、汎発性脱毛症（A U）、蛇行性パターン円形脱毛症、シサイフォ（sisaihpo）パターン円形脱毛症））、アンドロゲン性／男性ホルモン性脱毛症（A G A）／男性および女性パターンのA G A）、休止期脱毛、頭部白癬、貧毛症

10

20

30

40

50

(遺伝性単純性貧毛症)、扁平毛孔性苔癬(前頭部線維形成性脱毛症)、点状掌蹠角皮症、持久性隆起性紅斑(E E D)、好中球性漏出分泌汗腺炎、柵状好中球肉芽腫性皮膚炎、好中球じんま疹性皮膚病、分節型尋常性白斑を含む白斑(単分節型尋常性白斑、二分節型尋常性白斑、多分節型尋常性白斑)非分節型尋常性白斑(指趾、顔面、または四肢顔面型尋常性白斑、顔面中央型尋常性白斑、粘膜型尋常性白斑、コンフェッティ型尋常性白斑、三色尋常性白斑、辺縁炎症性尋常性白斑、四色尋常性白斑、青色尋常性白斑、ケブネル現象、尋常性白斑、汎発型尋常性白斑、全身型尋常性白斑)、混合型尋常性白斑/分節型関連の非分節型尋常性白斑、限局型尋常性白斑、単独の粘膜型尋常性白斑または白毛症(l e u k o t r i c i a) (体毛を含む)を伴うもしくは伴わない尋常性白斑;水疱性疾患、免疫水疱性疾患(水疱性類天疱瘡、瘢痕性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、線状 I g A 疾患) 10、妊娠性類天疱瘡、色素性乾皮症;線維症および瘢痕性の障害:類線維腫、肝臓線維症、肺線維症、特発性肺線維症、軽度の瘢痕、例えば、強皮症、線維症の増大、ケロイド、手術後瘢痕;創傷治癒、手術瘢痕、放射線誘発性線維症(例えば、頭頸部、消化器系または肺)、C N S 瘢痕、消化管または消化器系線維症、腎臓線維症、肝臓または胆管線維症、肝線維症(例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、C 型肝炎、または肝細胞癌)、心臓線維症(例えば、心内膜心筋線維症または心房線維症)、眼用瘢痕、線維性硬化症、瘢痕増大、外傷または疥癬治癒、ケロイド、縦隔線維症、骨髓線維症、後腹膜線維症/オーモンド病、進行性塊状線維症、腎原性全身性線維症;シェーグレン症候群、サルコイドーシス、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期性症候群(マックルウェルズ症候群、家族性低温性自己炎症症候群/家族性寒冷じんま疹/T N F 受容体関連周期性症候群、新生児期発症多臓器性炎症性疾患) 20、過酸素症誘発性炎症、再灌流傷害、手術後外傷、組織傷害、高温症候群;糖尿病(I 型糖尿病、 I I 型糖尿病)/真性糖尿病、橋本甲状腺炎、グレーブス病、アジソン病、キャッスルマン病、副甲状腺機能亢進症、更年期障害、肥満、ステロイド耐性、耐糖能障害、メタボリックシンドローム、甲状腺疾患、下垂体炎;全身性免疫老化;自己免疫性萎縮性胃炎、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性睾丸炎、グッドパスチャー病、シェーグレン症候群、自己免疫性血小板減少症、交感神経性眼炎;自己免疫疾患の2次的血液系所見(例えば、貧血)、自己免疫性溶血性症候群(自己免疫性溶血性貧血)、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、薬物誘発性自己免疫病、H I V 関連自己免疫性症候群、金属誘発性自己免疫病、自己免疫性難聴、自己免疫性甲状腺障害;過敏性反応を含むアレルギーおよびアレルギー反応、例えば、I 型過敏性反応(例えば、アナフィラキシーを含む)、I I 型過敏性反応(例えばグッドパスチャー病、自己免疫性溶血性貧血)、I I I 型過敏性反応疾患(例えばアルチュス反応、血清病)、およびI V 型過敏性反応(例えば接触性皮膚炎、同種移植片拒絶反応);急性および慢性感染症、敗血症症候群(敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、外毒素誘発性毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、真菌性敗血症、トキシックショック症候群);急性および慢性感染症、敗血症症候群(敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、外毒素誘発性毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、真菌性敗血症、トキシックショック症候群);拒絶:移植片対宿主反応/移植片対宿主疾患、同種移植片拒絶反応(例えば、急性同種移植片拒絶反応または慢性同種移植片拒絶反応)、早期の移植拒絶;悪性腫瘍、がん、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、奇形腫、転移性および骨障害、内部がん、骨、口/咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺のがん(例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌)、肝臓のがん(肝臓がん)、膵臓、神経、脳のがん(例えば、神経膠腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、およびシュワン細胞腫)、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓のがん(腎臓がん)、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺、眼のがん(眼の悪性腫瘍)、および皮膚のがん(黒色腫、角化棘細胞腫);ならびに線維性がん、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、骨髓増殖性障害、新生物(造血性新生物、骨髓性新生物、リンパ新生物(骨髓線維症、原発性骨髓線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症))、白血病(急性リンパ性白血病、急性および慢性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、急

10

20

30

40

50

性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、または前骨髄球性白血病）、多発性骨髄腫および他の骨髄性悪性腫瘍（骨髄線維症を伴う骨髄性化生（MMM）、原発性骨髄線維症（PMF）、特発性骨髄線維症（IMF））、リンパ腫（ホジキン病、皮膚リンパ腫（皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉腫）、リンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、肥満細胞腫瘍、ホジキン病または非ホジキン病）；カポジ肉腫、横紋筋肉腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、甲状腺卵胞がん；外因性オピオイドまたは合成オピオイド蓄積の増加、錯覚性背痛、強迫性障害、強迫性障害関連ノスタルジア、およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【0118】

一部の実施形態では、追加の例示的な障害として、これらに限定されないが、臓器移植（異物移植術を含む）に起因する合併症、例えば、移植片対宿主反応（例えば、移植片対宿主疾患）、同種移植片拒絶反応（例えば、急性同種移植片拒絶反応または慢性同種移植片拒絶反応）、早期移植、糖尿病、骨髄増殖性障害、拒絶（例えば、急性同種移植片拒絶反応）；骨吸収疾患、喘息（例えば、気管支喘息）、アトピー、自己免疫性甲状腺障害、リポジストロフィおよび高温症候群を伴う慢性非定型好中球皮膚病（CANDLE症候群）、SAVI（乳児発症性のインターフェロン遺伝子刺激物質（STING）関連血管障害）、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、クローン病、セリアック病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット氏病、重症筋無力症、腎症、および心筋炎、自己免疫疾患の2次的血液系所見（例えば、貧血）、自己免疫性溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、薬物誘発性自己免疫病、HIV関連自己免疫性症候群；急性および慢性感染症、敗血症症候群（例えば）敗血症、敗血症性ショック、エンドトキシンショック、外毒素誘発性毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、真菌性敗血症、トキシックショック症候群；過酸素症誘発性炎症、再灌流傷害、手術後外傷、組織傷害、疼痛（例えば）急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、または線維筋痛が挙げられる。

【0119】

一実施形態では、前記喘息は、アレルギー性喘息、非アレルギー性喘息、アレルギー性気管支肺真菌症、アスピリン誘発性喘息、成人発症型喘息、固定性気流閉塞を伴う喘息、運動誘発喘息、咳喘息、職業関連喘息、夜間（夜行性）喘息、肥満を伴う喘息、好酸球性喘息、ステロイド耐性喘息／重症喘息、外因性喘息、または内因性／原因不明の喘息である。

【0120】

一実施形態では、前記白斑は、分節型尋常性白斑、すなわち単分節型、二分節型または多分節型尋常性白斑を含めたもの、非分節型尋常性白斑、すなわち四肢型、顔面型、または四肢顔面型尋常性白斑を含めたもの、顔面中央型尋常性白斑、粘膜型尋常性白斑、コンフェッティ型尋常性白斑、三色尋常性白斑、辺縁炎症性尋常性白斑、四色尋常性白斑、青色尋常性白斑、ケブネル現象、尋常性白斑、汎発型尋常性白斑、全身型尋常性白斑、混合型尋常性白斑（分節型関連の非分節型尋常性白斑）、限局型尋常性白斑、単独の粘膜型尋常性白斑、または白毛症（体毛を含む）を伴うもしくは伴わない尋常性白斑、または以下の表1に記載の任意の種類の尋常性白斑である：

【0121】

10

20

30

40

50

表1
白斑の分類

名称	サブセット	注記
非分節型尋常性白斑	四肢顔面型	普通、顔、頭部、手、および足に限定
	汎発型	主に手、指、顔、および外傷の曝露領域の対称的な斑
	粘膜型(少なくとも2つの部位が関与)	口および/または生殖器粘膜を含み、他の皮膚の部位も含む
	全身型	脱色素が80%~90%の身体表面に影響
分節型尋常性白斑	単分節型	身体の片側に分布した1つまたは複数の白斑
	二分節型	一方または両方のいずれかに分布した2つの分節型病変
	多分節型	一方または両方のいずれかに分布した複数の分節型病変
混合型尋常性白斑	SVおよびNSVの発生	SV、続いて少なくとも6カ月遅れてNSVが生じる。皮節性セグメントの少なくとも20%がSVによる影響を受ける。
非分類尋常性白斑	限局性尋常性白斑	分節型分布を有さない孤立した斑。少なくとも2年間はNSVへと進展しない。
	粘膜型尋常性白斑(1つの部位のみが関与)	口または生殖器粘膜の独占的な関与

10

20

30

40

50

【0122】

一実施形態では、前記皮膚障害は、アトピー性皮膚炎、乾癬、尋常性乾癬、皮膚増感作用、皮膚刺激、皮膚発疹、接触性皮膚炎、アレルギー性接触感作、アレルギー性皮膚炎、炎症性皮膚病、または好中球皮膚病である。

【0123】

「掻痒症」とは、本明細書で使用される場合、「かゆみ」と互換的である。一部の実施形態では、掻痒症は、慢性特発性掻痒症、ならびに他のそう痒性障害のそう痒性要素を含む。一部の実施形態では、掻痒症は以下からなる群から選択される疾患または状態の症状であってよい：アレルギー反応、節足動物咬傷、水虫、アトピー性皮膚炎（AD）、アトピー性のかゆみ、アトピー性皮膚炎関連のかゆみ、自己免疫性応答、自己免疫性結合組織疾患、細菌感染症、胆管性のかゆみ、免疫応答の広範な活性化、ヒトジラミ、水疱性疾患、腕橈骨の掻痒症、脳腫瘍、慢性特発性掻痒症、接触性皮膚炎、胆汁うっ滞、皮膚幼虫移行症、皮膚T細胞リンパ腫、神経系損傷、フケ、寄生虫妄想症、皮膚筋炎、妊娠時の皮膚病、真性糖尿病、薬疹、ニューロンプロセスおよび感覚性認知の異常調節、湿疹、好酸球性毛包炎、皮膚上の異物またはデバイス、真菌感染症、妊娠性類天疱瘡、アタマジラミ、ヘルペス、化膿性汗腺炎、発疹、ホジキン病、副甲状腺機能亢進症、特発性慢性のかゆみ、炎症、昆虫寄生、虫刺され、昆虫刺傷、妊娠時の肝内胆汁うっ滞、鉄欠損症貧血、外因性オピオイドまたは合成オピオイド蓄積の増加、内部がん、黄疸、扁平苔癬、硬化性苔癬、エリテマトーデス、リンパ腫、リンパ腫関連のかゆみ、白血病関連のかゆみ、悪性腫瘍、肥満細胞症、更年期障害、多発性硬化症、新生物、神経刺激、神経原性かゆみ、神経障害性かゆみ、錯感覚性背痛、錯感覚性強迫性障害、知覚異常、寄生虫感染症、丘疹状じんま疹、シラミ寄生症、末梢神経障害、光線皮膚炎、真性赤血球増加症、精神疾患、心因性かゆみ、HIVのそう痒性丘疹状発疹、妊娠時のそう痒性じんま疹性丘疹およびプラーク（

P U P P P)、乾癬、乾癬関連のかゆみ、乾癬のかゆみ、毛ジラミ、点状掌蹠角皮症、腎臓のかゆみ、関節リウマチ、疥癬、瘢痕増大、髭剃り疹、脂漏性皮膚炎、うっ血皮膚炎、日焼け、水泳性痒疹、全身性免疫老化、幻触、T h 1 7 関連炎症、甲状腺疾患、尿毒症、掻痒症または尿毒性かゆみ、じんま疹、じんま疹性かゆみ、水痘、ウイルス感染症、外傷または疥癬治癒、および乾燥症。

【 0 1 2 4 】

一実施形態では、脱毛障害は、脱毛症、円形脱毛症、斑点状円形脱毛症、全頭脱毛症、汎発性脱毛症、蛇行性パターン円形脱毛症、シサイフォ(sisaihpo)パターン円形脱毛症、男性型脱毛症(男性および女性パターンの脱毛)、休止期脱毛、頭部白癬、貧毛症、遺伝性単純性貧毛症、瘢痕性脱毛症、扁平毛孔性苔癬、頭頂部遠心性瘢痕性脱毛症、脱毛性毛包炎、または前頭部線維形成性脱毛症から選択される。

10

一実施形態では、結合組織疾患は、S L E (全身性エリテマトーデス)、皮膚ループス(例えばS C L E、円板状ループス)、凍瘡エリテマトーデス、筋炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、多発軟骨炎(再発性多発軟骨炎)、血管炎、または大血管血管炎から選択される。

一実施形態では、腎症は、免疫媒介性腎症、自己免疫性腎症、慢性進行性腎症、糖尿病性腎症、腎臓線維症、関連する虚血性/再灌流傷害、H I V 関連腎症、尿管閉塞性腎症、糸球体硬化症、タンパク質尿、ネフロゼ症候群、多発性嚢胞腎、常染色体優性多発性嚢胞腎または糖尿病性腎臓疾患から選択される。

【 0 1 2 5 】

20

一実施形態では、前記がんは固形腫瘍である。

一実施形態では、前記がんは、前立腺がん、腎臓がん、肝臓がん、乳がん、肺がん、甲状腺がん、カボジ肉腫、キャスルマン病または脾臓がんである。

一実施形態では、前記がんは、リンパ腫、白血病、または多発性骨髄腫である。

一実施形態では、前記骨髄増殖性障害(M P D)は、真性赤血球増加症(P V)、本態性血小板血症(E T)、骨髄線維症を伴う骨髄性化生(M M M)、原発性骨髄線維症(P M F)、慢性骨髄性白血病(C M L)、慢性骨髄単球性白血病(C M M L)、好酸球増加症候群(H E S)、特発性骨髄線維症(I M F)、または全身性肥満細胞疾患(S M C D)である。

一実施形態では、前記骨髄増殖性障害は骨髄線維症である。

30

一実施形態では、前記骨髄増殖性障害は原発性骨髄線維症(P M F)である。

【 0 1 2 6 】

一部の実施形態では、J A K 媒介性疾患または障害は、がん、前立腺がん、腎臓がん、肝臓がん、乳がん、肺がん、甲状腺がん、カボジ肉腫、キャスルマン病、脾臓がん、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、新生物、原発性悪性腫瘍、2次性または再発性悪性腫瘍、転移性悪性腫瘍、血管新生障害、急性リンパ性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、前骨髄球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、肥満細胞腫瘍、ホジキン病または非ホジキン病、骨髄異形成症候群、肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、シュワン細胞腫、非黒色腫皮膚がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、メルケル細胞癌、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞細胞がん、黒色腫、奇形腫、横紋筋肉腫、転移性および骨障害、多形神経膠芽腫、悪性腫瘍、骨髄増殖性障害、造血性新生物、骨髄性新生物、リンパ新生物、骨髄線維症、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、急性および慢性白血病、リンパ腫、皮膚リンパ腫、菌状息肉腫、他の骨髄性悪性腫瘍、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄性化生、原発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(C M L)、慢性骨髄単球性白血病、好酸球増加症候群、特発性骨髄線維症(I M F)、全身性肥満細胞疾患、およびこれらの組合せである。

40

【 0 1 2 7 】

50

一実施形態では、前記骨吸収疾患は、骨粗鬆症、骨関節炎、ホルモン失調関連の骨吸収、ホルモン療法関連の骨吸収、自己免疫疾患関連の骨吸収、またはがん関連の骨吸収である。

一部の実施形態では、JAK媒介性疾患または障害は線維性障害である。例示的な線維性障害として、全身性硬化症／強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、手術瘢痕、脊髄損傷、CNS 瘢痕、急性肺損傷、肺線維症（例えば、特発性肺線維症または嚢胞性線維症）、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸促迫症候群、急性肺損傷、薬物誘発性肺損傷、糸球体腎炎、慢性腎臓疾患（例えば、糖尿病性腎症）、高血圧誘発性腎症、消化管または消化器系線維症、腎臓線維症、肝臓または胆管線維症、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、C型肝炎、または肝細胞癌）、肝硬変症（例えば、原発性胆汁性肝硬変または脂肪肝疾患による肝硬変症（例えば、アルコール性および非アルコール性脂肪変性）、放射線誘発性線維症（例えば、頭頸部、消化器系または肺）、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心臓線維症（例えば、心内膜心筋線維症または心房線維症）、眼用瘢痕性、線維性硬化症、線維性がん、類線維腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、および腎原性全身性線維症が挙げられる。

10

【0128】

一部の実施形態では、JAK媒介性疾患または障害は代謝障害である。例示的な代謝障害として、肥満、ステロイド耐性、耐糖能障害、およびメタボリックシンドロームが挙げられる。一部の実施形態では、JAK媒介性疾患または障害は新生物である。例示的な新生物としてがんが挙げられる。一部の実施形態では、新生物として、原発性悪性腫瘍、2次性または再発性悪性腫瘍、または転移性悪性腫瘍が挙げられる。一部の実施形態では、例示的な新生物として、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病（例えば、急性リンパ性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または前骨髄球性白血病）、リンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、有毛細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、肥満細胞腫瘍、ホジキン病または非ホジキン病）、骨髄異形成症候群、肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫；黒色腫、非黒色腫皮膚がん（例えば、扁平上皮癌、基底細胞癌、メルケル細胞癌）、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞細胞がん、カポジ肉腫、黒色腫、奇形腫、横紋筋肉腫、転移性および骨障害、ならびに骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺のがん（例えば、非小細胞肺がんまたは小細胞肺がん）、肝臓、脾臓、神経、脳のがん（例えば、神経膠腫または多形神経膠芽腫）、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚のがんが挙げられる。

20

30

【0129】

一部の実施形態では、JAK媒介性障害は心血管または脳血管障害である。例示的な心血管障害として、アテローム性動脈硬化症、アテローム硬化型冠動脈の再狭窄、急性冠不全症候群、心筋梗塞、心臓同種異系移植血管障害および脳卒中が挙げられる。例示的な脳血管疾患として、炎症性またはアポトーシス性要素を有する中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、ニューロンの虚血および末梢神経障害が挙げられる。

40

一部の実施形態では、JAK媒介性障害は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、（例えば、直腸S状結腸炎、汎大腸炎、潰瘍性直腸炎、左側大腸炎）、コラーゲン性大腸炎、リンパ性大腸炎、免疫チェックポイント阻害剤誘発性大腸炎、回腸炎、好酸球性食道炎、移植片対宿主疾患、移植片対宿主病関連大腸炎、感染性大腸炎、原因不明の大腸炎、非定型大腸炎、自己免疫性腸症、過敏性腸症候群、痙攣性大腸炎、急性および慢性膵炎、セリアック病、ベーチェット氏病、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、歯周炎、歯肉炎、食道炎、胃炎、胃および十二指腸潰瘍、腹膜炎、歯周炎、腸炎、大腸炎、口内炎、およびストーマ／周囲壊疽性膿皮症を含む消化器疾患である。

【0130】

50

一部の実施形態では、JAK媒介性障害は炎症性腸疾患である。

医薬としての使用のための、本明細書で開示されているような化合物もまた本明細書に提供されている。

JAK媒介性疾患の処置のための医薬としての使用のための、本明細書で開示されているような化合物もまた本明細書で提供されている。

医薬として本明細書で開示されているような化合物の使用もまた提供されている。

【0131】

JAK媒介性疾患の処置のための医薬としての、本明細書で開示されているような化合物の使用もまた提供されている。

JAK媒介性疾患の処置のための医薬の製造における使用のための、本明細書で開示されているような化合物もまた提供されている。

JAK媒介性疾患の処置のための本明細書で開示されているような化合物の使用もまた提供されている。

JAK酵素を、本明細書で開示されているような化合物、またはその誘導体に接触させるステップを含む、JAKの阻害の方法もまた本明細書に提供されている。

【0132】

一部の実施形態では、化合物は腸に限定された化合物である。

患者において作用を達成するための方法であって、治療有効量の本明細書で開示されているような化合物、またはその塩を患者に投与することを含み、作用が認知の増強から選択される方法もまた本明細書で提供されている。

ある特定の実施形態では、JAK媒介性疾患は、掻痒症、脱毛症、円形脱毛症、尋常性白斑、男性パターン男性型脱毛症、女性パターン男性型脱毛症、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、および乾癬から選択される。

【0133】

化合物は、様々なモード、例えば経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、および髄内を含む）、腹腔内、髄腔内、硬膜内、経粘膜的、経皮的、直腸、鼻腔内、局所的（例えば、皮膚、口腔内頬側、舌下および眼内を含む）、硝子体内、または腔内の投与で投与することができる。任意の特定の患者に対する特定の用量レベルは、利用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食生活、投与の時間、投与経路、排出速度、薬物併用、処置を受けている正確な障害、および処置を受けている徴候または状態の重症度を含む様々な要因に依存することになる。また、投与経路は状態およびその重症度に応じて変動し得る。

【0134】

ある特定の実施形態では、局所的または経口投与される、本明細書に記載されているJAK阻害剤／アンタゴニストは、円形脱毛症（例えば、斑点状円形脱毛症、全頭脱毛症、汎発性脱毛症）の処置のために、単独で、あるいは局所的もしくは病巣内コルチコステロイド、局所的ミノキシジル、経口ミノキシジル、局所用もしくは全身性抗アンドロゲン、経口フィナステリド、経口デュタステリド、局所的もしくは経口コルテキソロン17 α -プロピオネート、ケトコナゾール、スピロノラクトン（spironolactone）、プロスタグランジンF₂アナログ（例えばビマトプロストまたはラタノプロスト）、接触感作療法、例えば、スクアリン酸ジブチルエステル、ジニトロクロロベンゼン、ジフェンシプロン、局所的もしくは経口メトキサレン（methoxalen）および紫外線A（PUVA）を用いるもの、局所的アントラリン、毛髪移植手術、マイクロニードリング、低レベルレーザー光療法、低レベル非レーザー光療法、多血小板血漿（PRP）療法または状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

【0135】

ある特定の実施形態では、局所的にまたは経口投与される、本明細書で開示されているJAK阻害剤／アンタゴニストは、男性もしくは女性のパターンの禿頭症（男性型脱毛症）の処置のために、単独で、あるいは局所的ミノキシジル、経口ミノキシジル、局所用もし

くは全身性抗アンドロゲン、経口フィナステリド、経口デュタステリド、局所的もしくは経口コルテキソロン17 α -プロピオネート、ケトコナゾール、スピロノラクトン、プロスタグランジンF2アナログ（例えば、ビマトプロストまたはラタノプロスト）、接触感作療法、例えば、スクアリン酸ジブチルエステル、ジニトロクロロベンゼン、ジフェンシブロン、局所的もしくは経口メトキサレンおよび紫外線A（PUVA）を用いるもの、局所的アントラリン、毛髪移植手術、マイクロニードリング、低レベルレーザー光療法、低レベル非レーザー光療法、多血小板血漿（PRP）療法または状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

【0136】

ある特定の実施形態では、局所的にまたは経口投与される、本明細書で開示されているJAK阻害剤／アンタゴニストは、瘢痕性脱毛症（例えば、瘢痕性脱毛、頭頂部遠心性瘢痕性脱毛、扁平毛孔性苔癬、前頭部線維形成性脱毛症、脱毛性毛包炎）の処置のために、単独で、あるいは局所的ミノキシジル、経口ミノキシジル、局所用もしくは全身性抗アンドロゲン、経口フィナステリド、経口デュタステリド、局所的もしくは経口コルテキソロン17 α -プロピオネート、ケトコナゾール、スピロノラクトン、プロスタグランジンF2アナログ（例えば、ビマトプロストまたはラタノプロスト）、接触感作療法、例えば、スクアリン酸ジブチルエステル、ジニトロクロロベンゼン、ジフェンシブロン、局所的または経口メトキサレンおよび紫外線A（PUVA）を用いるもの、局所的アントラリン、毛髪移植手術、マイクロニードリング、低レベルレーザー光療法、低レベル非レーザー光療法、多血小板血漿（PRP）療法または状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

【0137】

ある特定の実施形態では、化合物は、白斑（例えば、局在型尋常性白斑、限局型尋常性白斑、汎発型尋常性白斑、分節型尋常性白斑、指趾尋常性白斑、顔面尋常性白斑、四肢顔面型尋常性白斑、粘膜型尋常性白斑、コンフェッティ型尋常性白斑、三色尋常性白斑、辺縁炎症性尋常性白斑、四色尋常性白斑、青色尋常性白斑、ケブネル現象、尋常性白斑、四肢顔面型と尋常性白斑の混合型、または全身型尋常性白斑）の処置のために、単独で、あるいは局所用コルチコステロイド、局所用タクロリムス、局所用ピメクロリムス、光線療法、例えば、UVB、狭帯域UVB、経口もしくは局所用ソラレンおよび紫外線A（PUVA）を用いた紫外線光療法、カルシポトリエンもしくは他の局所用ビタミンD類似体、エキシマーレーザー光線療法、全身性免疫抑制剤、手術による処置、例えば、皮膚ミニグラフト、自己表皮浮遊液の移植、カムフラージュ、例えば、メイクアップまたはジヒドロキシアセトンなどを用いたもの、または状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

【0138】

本明細書で開示されている化合物、組成物、および方法で処置されることになる特定のJAK媒介性疾患として、皮膚障害、掻痒症、がん、アルツハイマー病、炎症状態、および自己免疫性状態が挙げられる。

一実施形態では、前記皮膚障害は、掻痒症、アトピー性皮膚炎、乾癬、尋常性ざ瘡、面皰性ざ瘡、炎症性ざ瘡、小節嚢胞性ざ瘡、瘢痕性ざ瘡、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、皮膚増感作用、皮膚刺激、皮膚発疹、接触性皮膚炎またはアレルギー性接触感作である。

ヒトの処置に対して有用であることに加えて、本明細書で開示されているある特定の化合物および組成物は、哺乳動物、げっ歯類、などを含む伴侶動物、珍しい動物および飼育動物の獣医学的治療に対しても有用となり得る。より好ましい動物として、ウマ、イヌ、およびネコが挙げられる。

【0139】

併用療法

本開示の化合物および医薬組成物は、他の医薬剤の連続的または共投与によりJAK媒介性障害を予防または処置するために使用することができる。

本発明の化合物は、単独で、または状態、例えば、上記で以前に記述されたものなどを処

10

20

30

40

50

置するための他の薬学的活性のある化合物と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物および他の薬学的活性のある化合物は、同時に（同じ剤形内、または別個の剤形内のいずれかで）または逐次的に投与することができる。したがって、一実施形態では、本発明は、対象に、治療有効量の1種または複数種の本発明の化合物および1種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物を投与することにより状態を処置するための方法を含む。

【0140】

ある特定の事例では、本明細書に記載されている化合物の少なくとも1つまたはその誘導体を、他の医薬剤と組み合わせて投与することが適切であり得る。単なる例示であるが、本明細書の1つの化合物が投与された際に患者が経験した副作用の1つが高血圧である場合、抗高血圧剤を最初の医薬剤と組み合わせて投与することが適切となり得る。または、単なる例示であるが、本明細書に記載されている化合物の1つの治療有効性はアジュバントの投与により増強され得る（すなわち、アジュバントそれ自体は、治療上の最小利益のみを有し得るが、他の医薬剤と組み合わせると患者に対する治療上の全体的な利益が増強される）。または、単なる例示であるが、患者により経験される利益は、本明細書に記載されている化合物の1つを、同様に治療上の利益を有する他の医薬剤（治療用レジメンも含む）と共に投与することによって増加し得る。単なる例示であるが、本明細書に記載されている化合物の1つを投与することを含む糖尿病のための処置における治療上の利益の増加はまた、患者に糖尿病のための他の医薬剤を提供することによっても生じ得る。いずれにせよ、処置を受けている疾患、障害または状態に関わらず、患者が経験する全体的な利益は、単に2種の医薬剤の相加的な利益であってもよいし、または患者は相乗的利益を経験してもよい。

【0141】

可能な併用療法の特定の非限定的例として、本明細書の実施形態の化合物の以下との使用が挙げられる：化学療法もしくは抗増殖性薬剤、抗炎症性薬剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫不全障害を処置するための薬剤。

【0142】

炎症に対して可能な併用療法の特定の非限定的例として、本開示のある特定の化合物の以下との使用が挙げられる：（1）コルチコステロイド、これらに限定されないがコルチゾン、デキサメタゾン、およびメチルプレドニゾロンを含む；（2）非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、これらに限定されないが、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、アスピリン、フェノプロフェン（NALFON（商標））、フルビプロフェン（ANSAID（商標））、ケトプロフェン、オキサプロジン（DAYPRO（商標））、ジクロフェナクナトリウム（VOLTAREN（商標））、ジクロフェナクカリウム（CATAFLAM（商標））、エトドラク（LODINE（商標））、インドメタシン（INDOCIN（商標））、ケトロラック（TORADOL（商標））、スリンダク（CLINORIL（商標））、トルメチン（TOLECTIN（商標））、メクロフェナメート（MECLOMEN（商標））、メフェナム酸（PONSTEL（商標））、ナブメトン（RELAFEN（商標））およびピロキシカム（FELDENE（商標））を含む；（3）免疫抑制剤、これらに限定されないが、メトトレキセート（RHEUMATREX（商標））、レフルノミド（ARAVA（商標））、アザチオプリン（IMURAN（商標））、シクロスポリン（NEORAL（商標））、SANDIMMUNE（商標））、タクロリムスおよびシクロホスファミド（CYTOXAN（商標））を含む；（4）CD20遮断剤、これらに限定されないが、リツキシマブ（RITUXAN（商標））を含む；（5）腫瘍壊死因子（TNF）遮断剤、これらに限定されないが、エタネルセプト（ENBREL（商標））、インフリキシマブ（REMICADE（商標））およびアダリムマブ（HUMIRA（商標））を含む；（6）インターロイキン-1受容体アンタゴニスト、これらに限定されないが、アナキンラ（KINERET（商標））を含む；（7）インターロイキン-6阻害剤、これらに限定されないが、トシリズマブ（ACTEMR

A（商標）を含む；（８）インターロイキン－１７阻害剤、これらに限定されないが、A I N 4 5 7を含む；（９）ヤヌスキナーゼ阻害剤、これらに限定されないが、タソチニブを含む；および（１０）s y k阻害剤、これらに限定されないが、ホスタマチニブを含む。

【０１４３】

がんの処置に対して可能な併用療法の特定の非限定的例として、本開示のある特定の化合物の以下との使用が挙げられる：（１）アルキル化剤、これらに限定されないが、シスプラチン（P L A T I N（商標））、カルボプラチン（P A R A P L A T I N（商標））、オキサリプラチン（E L O X A T I N（商標））、ストレプトゾシン（Z A N O S A R（商標））、ブスルファン（M Y L E R A N（商標））およびシクロホスファミド（E N D O X A N（商標））を含む；（２）代謝拮抗剤、これらに限定されないが、メルカプトプリン（P U R I N E T H O L（商標））、チオグアニン、ペントスタチン（N I P E N T（商標））、シトシンアラビノシド（A R A - C（商標））、ゲムシタビン（G E M Z A R（商標））、フルオロウラシル（C A R A C（商標））、ロイコボリン（F U S I L E V（商標））およびメトトレキセート（R H E U M A T R E X（商標））を含む；（３）植物アルカロイドおよびテルペノイド、これらに限定されないが、ビンクリスチン（O N C O V I N（商標））、ビンブラスチンおよびパクリタキセル（T A X O L（商標））を含む；（４）トポイソメラーゼ阻害剤、これらに限定されないが、イリノテカン（C A M P T O S A R（商標））、トポテカン（H Y C A M T I N（商標））およびエトポシド（E P O S I N（商標））を含む；（５）細胞傷害性抗生剤、これらに限定されないが、アクチノマイシンD（C O S M E G E N（商標））、ドキシソルピシン（A D R I A M Y C I N（商標））、ブレオマイシン（B L E N O X A N E（商標））およびマイトマイシン（M I T O S O L（商標））を含む；（６）血管新生阻害剤、これらに限定されないが、スニチニブ（S U T E N T（商標））およびベバシズマブ（A V A S T I N（商標））を含む；（７）チロシンキナーゼ阻害剤、これらに限定されないが、イマチニブ（G L E E V E C（商標））、エルロチニブ（T A R C E V A（商標））、ラパチニブ（（T Y K E R B（商標））およびアキシチニブ（I N L Y T A（商標））を含む；ならびに（８）免疫チェックポイント阻害剤、これらに限定されないが、アテゾリズマブ（T E C E N T R I Q（商標））、アベルマブ（B A V E N C I O（商標））、デュルバルマブ（I M F I N Z I（商標））、イピリムマブ（Y E R V O Y（商標））、ペムブロリズマブ（K E Y T R U D A（商標））、ニボルマブ（O P D I V O（商標））、およびトレメリムマブを含む。

【０１４４】

本開示の化合物および医薬組成物は、他の医薬剤の連続的または共投与によりJ A K媒介性疾患を予防または処置するために使用することができる。

【０１４５】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態において開示された化合物はまた、様々な他の医薬剤または処置、例えば、経口的または非経口的に全身投与される医薬剤または処置と共に共投与することができる（並行的または逐次的に）。このような全身処置の例として、局所用または全身性コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンなど）、抗生剤（例えば、エリスロマイシン、テトラサイクリン、およびジクロキサシリン）、抗真菌剤（例えば、ケトコナゾールおよびフルコナゾール、商標名D i f l u c a n（商標）で市販）、抗ウイルス剤（例えば、バラシクロビル、商標名V a l t r e x（商標）で市販）、アシクロビル、およびファムシクロビル、商標名F a m v i r（商標）で市販）、コルチコステロイド、免疫抑制剤（例えば、シクロホスファミド、商標名C y t o x a n（商標）で市販）、アザチオプリン、メトトレキセート、ミコフェノレート）、生物製剤（例えば、リツキシマブ、商標名R i t u x a n（商標）で市販）、エタネルセプト、商標名E n b r e l（商標）で市販）、アダリムマブ、商標名H u m i r a（商標）で市販）、インフリキシマブ、商標名R e m i c a d e（商標）で市販）、ウステキヌマブ、商標名S t e l l a r a（商標）で市販）、およびアレファセプト、商標名A m e v i v e（商標）で市販）、ならびに

／または甲状腺ホルモン代用品が挙げられる。

【0146】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物と組み合わせて使用することができる他の治療剤として、例えば、メルカプトプリン、局所用または全身性コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン、メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロン、アルキル化剤、例えば、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムス、イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ阻害剤（IMP DH）、例えば、ミコフェノレート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、様々な抗体、例えば、抗リンパ球グロブリン（ALG）、抗胸腺細胞グロブリン（ATG）、モノクローナル抗T細胞抗体（OKT3）、ならびに照射が挙げられる。これらの様々な薬剤は、薬物の市販の形態に添付されている処方情報に特定されているようなこれらの標準的または一般的投与量に従い使用することができる（処方情報については、2006 Edition of The Physician's Desk Referenceも参照されたい）。一部の実施形態では、これらの薬剤の標準的投与量は、本明細書の実施形態の化合物と組み合わせて使用する場合、減少させることができる。本開示の範囲を限定することなく、このような組合せは、より良い効力、より低い毒性、より長い作用期間、または療法に対するより急速な応答と共に相乗的結果をもたらすことができると考えられている。一部の実施形態では、本明細書の実施形態における併用療法は、本明細書の実施形態の化合物または追加の医薬剤のいずれかを治療量以下の量で、または両方とも治療量以下の量で投与することができる。アザチオプリンはSalix Pharmaceuticals, Inc. から商品名Azasan（商標）で現在入手可能である；メルカプトプリンはGate Pharmaceuticals, Inc. から商品名Purinethol（商標）で現在入手可能である；プレドニゾンおよびプレドニゾロンは、Roxane Laboratories, Inc. から現在入手可能である；メチルプレドニゾロンはPfizerから現在入手可能である；シロリムス（ラパマイシン）はWyeth-Ayerstから商品名Rapamune（商標）で現在入手可能である；タクロリムスはFujisawaから商品名Prograf（商標）で現在入手可能である；シクロスポリンはNovartisから商品名Sandimmune（商標）で現在入手可能であり、Abbottから商品名Gengraf（商標）で現在入手可能である；IMP DH阻害剤、例えば、ミコフェノール酸モフェチルおよびミコフェノール酸は、Rocheから商品名Cellcept（商標）で、Novartisから商品名Myfortic（商標）で現在入手可能である；アザチオプリンはGlaxo Smith Klineから商品名Imuran（商標）で現在入手可能である；ならびに、抗体は、Ortho Biotechから商品名Orthoclone（商標）で、Novartisから商品名Simulect（商標）（バシリキシマブ）で、Rocheから商品名Zenapax（商標）（ダクリズマブ）で現在入手可能である。

10

20

30

【0147】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態の化合物は、上記医薬剤もしくは治療法および／または他の疾患のための医薬剤もしくは療法と共に、同時にまたは補助的に投与される。例えば、本明細書の実施形態の化合物は、甲状腺ホルモン補充療法または抗炎症療法もしくは免疫調節療法と組み合わせることができる。

40

【0148】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態における併用療法は、本明細書の実施形態の化合物または追加の医薬剤のいずれかを治療量以下の量で、または両方とも治療量以下の量で投与することができる。

【0149】

いずれにせよ、複数の医薬剤（本明細書で開示されている化合物であるものの少なくとも1つ）が任意の順序で、または同時でも投与され得る。同時に投与される場合、複数の医薬剤は、単一の、統合された形態で、または複数の形態で（単なる例示であるが、単一の丸剤として、または2つの別個の丸剤として）提供することができる。医薬剤のうちの1

50

つが複数回投与で付与されてもよいし、または両方とも複数回投与で付与されてもよい。同時でない場合、複数回投与の間のタイミングは、数分間から8週間の範囲の任意の期間であってもよいし、または所望の治療効果を維持するのに適当な任意の間隔であってもよい。一部の実施形態では、複数回投与の間のタイミングは、1分間、1時間、6時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週または8週であってもよい。

よって、別の態様では、ある特定の実施形態は、このような処置を必要とするヒトまたは動物対象においてJAK媒介性障害を処置するための方法であって、前記対象に、対象において前記障害を減少または予防するのに有効な量の本明細書で開示されている化合物を、当技術分野で公知の前記障害の処置のための少なくとも1種の追加の薬剤と組み合わせて投与することを含む方法を提供する。関連した態様では、ある特定の実施形態は、本明細書で開示されている少なくとも1種の化合物を、JAK媒介性障害の処置のための1種または複数種の追加の薬剤と組み合わせて含む治療用組成物を提供する。

10

【0150】

別の実施形態では、1種または複数種の本発明の化合物、1種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

別の実施形態では、1種または複数種の追加の薬学的活性のある化合物は、抗炎症剤、抗アテローム性動脈硬化剤、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞分裂停止薬、抗増殖剤、血管新生阻害剤、キナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断剤および細胞接着分子の阻害剤からなる群から選択される。

20

別の実施形態では、医薬組成物は、1種または複数種の追加の医薬剤、例えば、化学療法剤、ステロイド、抗炎症性化合物、または免疫抑制剤をさらに含むことができる。

【0151】

本明細書に記載されているJAK阻害剤組成物はまた、処置される状態に対する治療的価値がある故に選択される他の治療試薬と組み合わせて使用されてもよい。一般的に、本明細書に記載されている医薬組成物および併用療法が利用される実施形態では、他の薬剤は、同じ医薬組成物で投与される必要はなく、異なる物理的および化学的特徴のために、異なる経路で投与されてもよい。最初の投与は一般的に確立したプロトコルに従い行われ、次に観測された作用に基づき、投与の用量、投与モードおよび投与の時間は引き続き修正される。ある特定の事例では、本明細書に記載されているようなJAK阻害剤組成物を別の治療剤と組み合わせて投与するのが適当である。単なる例示であるが、本明細書に記載されているようなJAK阻害剤組成物の投与を受けた際に患者が経験した副作用の1種が発疹である場合、最初の治療剤と組み合わせて抗ヒスタミン剤を投与するのが適当である。または、単なる例示ではあるが、JAK阻害剤の治療有効性は、同様に治療上の利益を有する他の治療剤（治療用レジメンも含む）の投与により増強される。いずれにせよ、処置を受けている疾患、障害または状態に関わらず、患者が経験する全体的な利益は、単に2種の治療剤の相加的な利益であってもよいし、または患者は相乗的利益を経験してもよい。

30

【0152】

治療有効投与量は、薬物が処置の併用で使用される場合変動する。併用処置レジメンで使用するための薬物および他の薬剤の治療有効投与量を実験的に判定するための方法は方法論において記録されている。併用処置は、患者の臨床管理を援助するために様々な時間において開始および停止する周期的処置をさらに含む。いずれにせよ、複数種の治療剤（そのうちの1種が本明細書に記載されているようなJAK阻害剤である）は、任意の順序、または同時でも投与される。同時に投与される場合、複数種の治療剤は、単一の、統一された形態で提供されてもよいし、または複数の形態で提供されてもよい（単なる例示であるが、単一の丸剤としてまたは2個の別個の丸剤として）。

40

【0153】

一部の実施形態では、治療剤の1種が複数回投与で付与されるか、または両方とも複数回投与として付与される。同時に投与されない場合、複数回投与の間のタイミングは、0週

50

から12週未満まで変動してもよい。

加えて、併用方法および組成物は、2種の薬剤のみの使用に限定されず、複数種の治療剤の組合せの使用もまた想定される。緩和が探究される状態を処置する、予防する、または回復させるための投与量レジメンは、様々な要因により修正されてもよいことは理解されている。これらの要因は、対象が患っている障害、ならびに対象の年齢、体重、性別、食事、および医学的状态を含む。よって、実際に利用される投与量レジメンは一部の実施形態では広く変動し、したがって本明細書に記載の投与量レジメンから外れる。

本明細書で開示されている併用療法を構成する医薬剤は、実質的に同時の投与を意図した、合わせた剤形または別個の剤形であってよい。併用療法を構成する医薬剤はまた、2段階投与が指示されているレジメンで投与されるいずれかの薬剤と逐次的に投与されてもよい。2段階投与レジメンでは、活性剤の連続的投与または別個の活性剤の間隔をあけた投与が指示されてもよい。複数の投与段階の間の期間は、各医薬剤の特性、例えば、医薬剤の作用強度、溶解度、バイオアベイラビリティ、血漿半減期および動力学的プロファイルに応じて、数分間から数時間の範囲である。標的分子濃度の概日変化を使用して、最適な投与間隔を決定してもよい。

【0154】

別の実施形態では、JAK阻害剤は、追加のまたは相乗的利益を患者にもたらす手順と組み合わせて使用されてもよい。JAK阻害剤および追加の療法は、疾患または状態の発症前、発症中、または発症後に投与されてもよく、一部の実施形態では、JAK阻害剤を含む有する医薬組成物を投与するタイミングは変動する。よって、例えば、JAK阻害剤は防止用に使用され、状態または疾患を発症する傾向がある対象に、疾患または状態の発症を予防するために連続的に投与される。JAK阻害剤および組成物は、症状が開始している間、またはできるだけその直後に対象投与されてもよい。本発明の実施形態は本明細書に示され、記載されているが、このような実施形態は単に例示として提供されることは当業者には明らかである。多くの変化形、変化、および置換が、本発明から逸脱することなく、ここで当業者に思い浮かぶであろう。本発明の一部の実施形態では、本明細書に記載されている実施形態に対する様々な代替形態が本発明の実施に利用されることを理解されたい。

【0155】

JAK阻害剤は、以下のクラスの薬物と組み合わせて使用することができる：NSAID、免疫抑制薬、免疫調節薬、細胞分裂停止薬、抗増殖剤、血管新生阻害剤、生物学的作用物質、ステロイド、ビタミンD3アナログ、レチノイド、他のキナーゼ阻害剤、サイトカイン遮断剤、コルチコステロイドおよび細胞接着分子の阻害剤。対象がアテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を患っているまたは患うリスクがある場合、本明細書に記載されているJAK阻害剤組成物は、1種または複数種の薬剤またはアテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を処置するための方法と任意の組合せで一緒に使用されてもよい。アテローム動脈硬化症またはアテローム動脈硬化症に関連する状態を処置するための治療剤／処置の例として、これらに限定されないが、以下のうちのいずれかが挙げられる：トルセトラピブ、アスピリン、ナイアシン、HMG CoA還元酵素阻害剤（例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチンおよびシンバスタチン）、コレセベラム、コレステラミン、コレステポール、ゲムフィブロジル、プロブコールおよびクロフィブラート）。

【0156】

対象が炎症状態を患っているまたは患うリスクがある場合、本明細書に記載されているJAK阻害剤組成物は、炎症状態を処置するための1種または複数種の薬剤または方法と任意の組合せで一緒に使用されてもよい。

1種または複数種の追加の医薬剤、例えば、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、ならびに1種または複数種の他のITKキナーゼ阻害剤および／または他のキナーゼ阻害剤、例えば、JAK3キナーゼ、JAK1キナーゼ、JAK1／2キナーゼ、もしくはJAK2キナーゼ阻害剤、例えば、WO99／65909、WO00／00202、および／また

10

20

30

40

50

はWO／2004／099205に記載のもの、あるいは他の薬剤は、JAKに関連する疾患、障害または状態の処置のための本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。

【0157】

ある特定の実施形態では、追加の医薬剤は、タキサン、bcr-ablの阻害剤、EGFRの阻害剤、DNA損傷剤、代謝拮抗剤、パクリタキセル、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、アントラサイクリン、AraC、5-FU、カンプトテシン、ドキソルビシン、イダルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、MEK阻害剤、U0126、KSP阻害剤、ポリノスタット、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、トレメリムマブ、およびデュルバルマブから選択される。

10

一部の実施形態では、前記組成物は、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗ウイルス剤、抗生剤、抗ヒスタミン剤、皮膚軟化剤、全身性光線療法、ソラレン光化学療法、レーザー療法、ホルモン補充療法、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、および免疫不全障害を処置するための薬剤から選択される追加の医薬剤をさらに含む。

【0158】

一部の実施形態では、本明細書の実施形態の1種または複数種の化合物は、ITK媒介性障害の処置に使用されている1種または複数種の他の治療剤と組み合わせて使用することができ、他の治療剤単独に対する応答と比較して、その毒性作用を悪化させることなく、治療応答を改善することができる。一部の実施形態では、本明細書の実施形態の化合物は、ITK媒介性障害の処置のための1種または複数種の他のITK阻害剤、および／またはJAK阻害剤と組み合わせて使用することができる。相加効果または相乗効果は、このような組合せの望ましい結果である。追加の薬剤は、単一剤形内または連続式剤形内で本発明の化合物と組み合わせることができ、または薬剤は、別個の剤形として同時にまたは逐次的に投与することができる。一部の実施形態では、1種または複数種の追加の薬剤は、患者に、少なくとも1種の本明細書に記載されているJAK阻害剤／アンタゴニストと組み合わせて投与することができ、この場合追加の薬剤は、連続的投与とは対照的に、断続的投与で投与される。

20

【0159】

例えば、ある特定の実施形態では、局所的にまたは経口投与される、本明細書に記載されているJAK阻害剤／アンタゴニストは、円形脱毛症（例えば斑点状円形脱毛症、全頭脱毛症、汎発性脱毛症）の処置のために、単独であるいは局所的もしくは病巣内コルチコステロイド、局所的ミノキシジル、経口フィナステリド、経口デュタステリド、接触感作療法、例えば、スクアリン酸ジブチルエステル、ジニトロクロロベンゼン、ジフェンシプロン、局所的もしくは経口メトキサレンおよび紫外線A（PUVA）を用いるもの、局所的アントラリン、毛髪移植手術、または状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

30

【0160】

例えば、ある特定の実施形態では、局所的にまたは経口投与される、本明細書で開示されているJAK阻害剤／アンタゴニストは、男性もしくは女性のパターンの禿頭症（男性型脱毛症）の処置のために、単独でまたは局所的ミノキシジル、経口フィナステリド（男性用）、経口デュタステリド（男性用）、局所用抗アンドロゲン、毛髪移植手術、もしくは状態に有益な作用があることが知られている他の治療法と組み合わせて使用することができる。

40

【0161】

例えば、ある特定の実施形態では、化合物は、白斑（例えば、局在型尋常性白斑、限局性尋常性白斑、汎発型尋常性白斑、分節型尋常性白斑、指趾尋常性白斑、顔面尋常性白斑、四肢顔面型尋常性白斑、粘膜型尋常性白斑、コンフェッティ型尋常性白斑、三色尋常性白斑、辺縁炎症性尋常性白斑、四色尋常性白斑、青色尋常性白斑、ケブネル現象、尋常性白

50

斑、混合型四肢顔面型および尋常性白斑、もしくは全身型尋常性白斑)の処置のために、単独で、あるいは局所用コルチコステロイド、局所用タクロリムス、局所用ピメクロリムス、光線療法、例えば、UVB、狭帯域UVB、経口もしくは局所用ソラレンおよび紫外線A(PUVA)を用いた紫外線光療法、カルシポトリエンもしくは他の局所用ビタミンD類似体、エキシマーレーザー光線療法、全身性免疫抑制剤、手術による処置、例えば、皮膚ミニグラフト、自己表皮浮遊液の移植、カムフラージュ、例えば、メイクアップもしくはジヒドロキシアセトンなどを用いたもの、および状態に有益な作用があることが知られているこのような治療法または他の治療法と組み合わせて使用することができる。

【0162】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、消化器疾患の処置を実行するために、同じ機序または異なる機序で作用する1種または複数種の薬剤と組み合わせて使用することができる。異なる薬剤は、逐次的にまたは同時に(別個の組成物または同じ組成物中で)投与されてよい。併用療法に有用なクラスの薬剤として、これらに限定されないが、アミノサリチル酸塩、ステロイド、全身性免疫抑制剤、抗NF α 抗体、TNFアルファリガンド阻害剤、TNF結合剤、抗VLA-4抗体、抗インテグリンCv37抗体、抗菌性薬剤、グルココルチコイドアゴニスト、核因子カッパB阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、インテグリンアルファ-4/ベータ-7アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、IL-23アンタゴニスト、ロイコトリエンBLT受容体アンタゴニスト、IL-6アンタゴニスト、IL-8アンタゴニスト、インテグリンアンタゴニスト、ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト、PPARガンマアゴニスト、スフィンゴシン-1-リン酸塩受容体-1モジュレーター、Bリンパ球抗原CD20阻害剤、カルシニューリン阻害剤、CD3アンタゴニスト、細胞接着分子阻害剤、好酸球ペルオキシダーゼ阻害剤、ヘパリンアゴニスト、ICAM1遺伝子阻害剤、IL-13アンタゴニスト、IL-2受容体アルファサブユニット阻害剤、インスリン感受性改善薬、インターフェロンベータリガンド、インターフェロンガンマ受容体アンタゴニスト、インターロイキン-1ベータリガンドモジュレーター、MAdCAM阻害剤、PDE4阻害剤、スフィンゴシン-1-リン酸塩受容体-1アゴニスト、TLR-9アゴニスト、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ACTH受容体アゴニスト、アクチビン受容体アンタゴニスト、CCR5ケモカインアンタゴニスト、CCR9ケモカインアンタゴニスト、および止瀉薬が挙げられる。

【0163】

本発明の開示化合物と組み合わせて使用することができるアミノサリチル酸塩として、これらに限定されないが、メサラミン、オサラジンおよびスルファサラジンが挙げられる。ステロイドの例として、これらに限定されないが、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン、およびフルチカゾンが挙げられる。炎症性障害の処置に有用な全身性免疫抑制剤として、これらに限定されないがシクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキセート、6-メルカプトプリン、およびタクロリムスが挙げられる。さらに、これらに限定されないが、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、およびセルトリズマブを含む抗TNF α 抗体は、併用療法で使用することができる。他の機序で作用する有用な化合物には、抗VLA-4抗体、例えば、ナタリズマブ、抗インテグリン α 4 β 7抗体、例えば、ベドリズマブ、抗菌剤、例えば、リファキシミン、および止瀉薬、例えば、ロペラミドが含まれる。(Mozaffari et al. Expert Opin. Biol. Ther. 2014, 14, 583-600; Danese, Gut, 2012, 61, 918-932; Lam et al., Immunotherapy, 2014, 6, 963-971)

【0164】

本発明の開示化合物と組み合わせて使用することができる他の化合物として、これらに限定されないが、オバガニブ、アバタセプト、モンジャーセン、フィルゴチニブ、LYC-30937、BI-655130、ミリキズマブ、アダリムマブ、タクロリムス、リツキシマブ、GSK-2982772、アンデカリキシマブ、ナルトレキソン、リサンキズマブ、QBECO、アリカホルセン、エトロリズマブ、フォラルマブ、オクレリズマブ、ベドリズマブ、アミセリモド、オザニモド、ドルカナチド、カトリデカコグ、ブデソニド、

S T N M-01、カンナビジオール、テロトリスタットエチプレート、S H P-647、カロテグラストメチル、ペグーイロデカキン、T O P-1288、イペロガストN、P F-06480605、ペフィシチニブ、ベクロメタゾン、組換えインターフェロンベーター1a、インフリキシマブ、ゴリムマブ、トラロキヌマブ、ウステキヌマブ、セルトリズマブペゴル、サリドマイド、ウパダシチニブ、アプレミラスト、ナタリズマブ、インターフェロンベーター1a、リファキシミン、R B X-2660、エトラシモド、ジレウトン、フィンゴリモド、コビトリモド、ロピバカイン、A B X-464、P F-06700841、プレドニゾロン、G L P G-0974、バルガンシクロビル、シクロスポリン、V B-201、ツリネルセプト、M D G N-002、P T G-100、デキサメタゾン、G E D-0507-34-Levo、ベルチリムマブ、ブラジクマブ、K H K-4083、ロシグリタゾン、モクラビモド、ソトラスタウリン、K A G-308、P U R-0110、E-6007、バルサラジド、バシリキシマブ、L P-02、A S P-3291、豚鞭虫 (*Trichuris suis ova*)、K (D) P T、ミジスマーゼ、D N V X-078、バテリズマブ、アレクエル、低分子量ヘパリン、メテンケファリン、トリデカクチド、H M P L-004、S B-012、オルサラジン、バルサラジド、プロピオニル-L-カルニチン (*camitine*)、クロストリジウム・ブチリカム (*Clostridium butyricum*)、ベクロメタゾンおよびアセマンナンが挙げられる。

10

【0165】

化合物を調製するための一般的な合成法

本発明の化合物は、以下に詳述される一般的合成スキームおよび実験手順において例示されている方法を使用して調製することができる。一般的合成スキームおよび実験手順は例示目的で提示され、限定を意図するものではない。本発明の化合物を調製するために使用される出発材料は、市販のものであるか、または当技術分野で公知の定型の方法を使用して調製することができる。本発明の化合物の調製のための代表的な手順は以下のスキーム1~4に概説されている。溶媒および試薬はその合成調製が以下に記載されていないが、これらはS I G M A-A l d r i c hまたはF i s h e r S c i e n t i f i cから購入することができる。

20

【0166】

スキーム1は、式(I)の化合物(式中、R₁、R₂、R₃、およびR₄は上記のように定義されており、nは0、1または2であり、Xはプロモまたはヨードである)の一般的合成を表している。P G₁は、インドール保護基、例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、メシチレンスルホニル、*t*-ブチルカルバメート(Boc)、アリル、ベンジル、トリイソプロピルシリル(TIPS)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、または*p*-メトキシベンジルである。P G₂は、第2級アミン保護基、例えば、*t*-ブチルカルバメート(Boc)、ベンジルカルバメート(Cbz)、ベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル(PMB)、またはN-アセチル(Ac)である。化合物1bは、当業者に公知の方法に従い1aを適当なインドール保護基で保護することにより形成される。熱的条件下、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)などの溶媒中、トリエチルアミンの存在下でアミン1cを1bとカップリングすることにより1dが得られる。代わりに、バックワルド条件を1bと1cのカップリングに使用することもできる。アリール1eは、Suzuki条件下でパラジウム触媒を使用し、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、ジオキサン/水溶媒混合物中で1dをアリールボロネートまたはヘテロアリールボロネートで処理することにより形成される。適当な保護基(P G₂)に対する標準的条件下での1eの脱保護により1fを得る。EDCおよびHOBtなどのペプチドカップリング条件またはハローR₄を使用して、アミン塩基の存在下で、1fを式H O R₄の化合物とカップリングすることにより、化合物1gを生成する。最後に、1gのインドール保護基P G₁の除去により1hを得る。代わりに、両方の1eの保護基を除去し、中間体を式H O R₄の化合物とカップリングして、化合物1hを生成することができる。

30

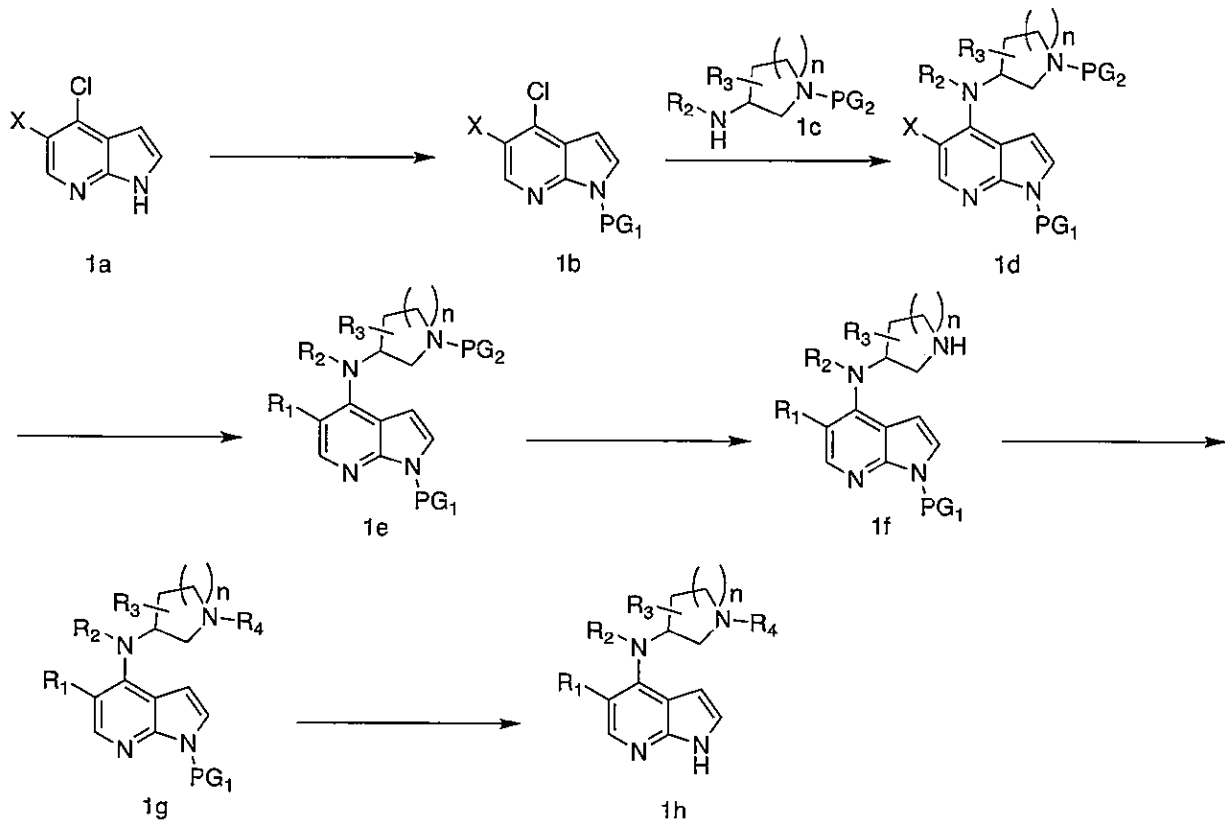
40

【0167】

スキーム1. 式(I)のピロロピリジン複素環-アミン類似体の一般的な合成

50

【化 6】



10

20

30

40

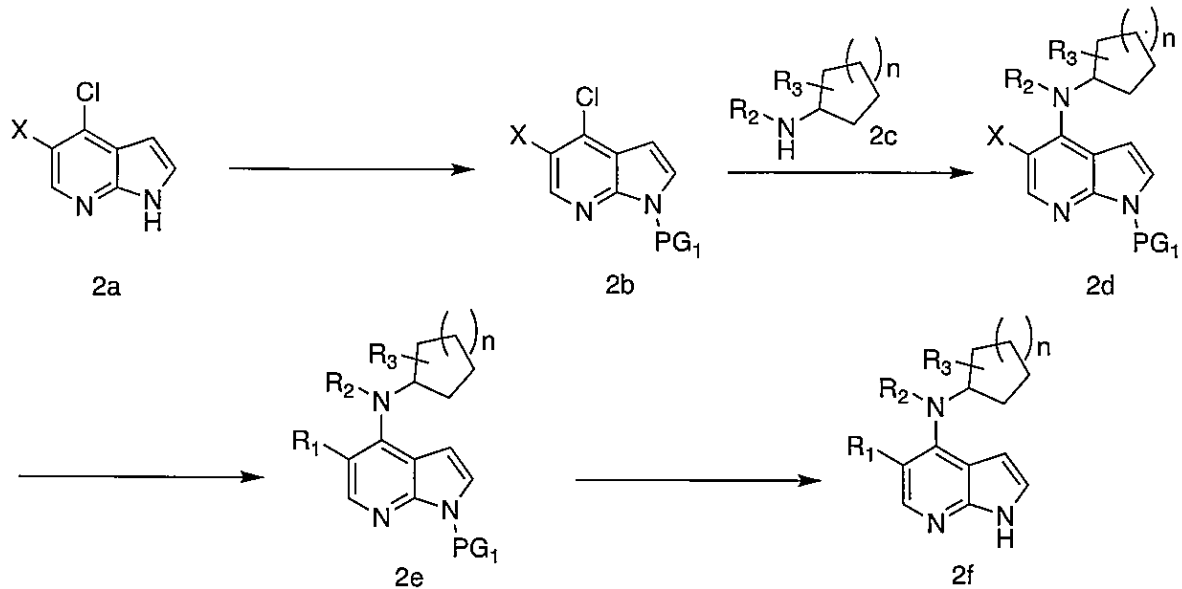
50

スキーム 2 は、式 (I) の化合物 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は上記のように定義され、 n は 0、1 または 2 であり、 X はブロモまたはヨードである) の一般的な合成を表す。化合物 2 b は、2 a を適当なインドール保護基で保護することにより形成される。熱的条件下、NMP などの溶媒中、トリエチルアミンの存在下でのアミン 2 c と 2 b とカップリングにより、2 d が得られる。代わりに、バックワルド条件を 1 b と 1 c のカップリングに使用することもできる。アリール 2 e は、Suzuki 条件下で、パラジウム触媒を使用し、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、ジオキサン／水溶媒混合物中で 2 d をアリールボロネートまたはヘテロアリールボロネートで処理することにより形成される。適当な保護基 (PG_1) に対する標準的条件下での 2 e の脱保護により 2 f を得る。一部の場合には、2 d、2 e、または 2 f 上の R_3 置換基は、異なる R_3 基を得るために、当業者に公知の方法で修飾してもよい。

【0168】

スキーム 2. 式 (II) のピロロピリジンシクロアルキルアミン類似体の一般的な合成

【化 7】



10

スキーム 3 は、式 (I) の化合物 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は上記のように定義され、 n は 0、1 または 2 であり、 X はブロモまたはヨードである) の一般的な合成を表す。ボロネート 3 a は、パラジウム触媒および $X-Phos$ などのリガンドの存在下で、1 d をビス (ピナコラト) ジボロン (B-Pin) と反応させることにより形成される。アリール 3 b は、Suzuki 条件下、パラジウム触媒を使用して、炭酸セシウムなどの塩基の存在下で、ジオキサン／水溶媒混合物中で 3 a を臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールで処理することにより形成される。適当な保護基 (PG_2) に対する標準的条件下での 3 b の脱保護により 3 c を得る。EDC および HOBt などのペプチドカップリング条件またはハロー R_4 を使用して、アミン塩基の存在下で、3 c を式 HOR_4 の化合物とカップリングすることにより、化合物 3 d を生成する。3 d のインドール保護基 PG_1 の除去により 3 e を得る。代わりに、3 b の両方の保護基を除去し、中間体を式 HOR_4 の化合物とカップリングすることにより、化合物 3 e を生成することもできる。

20

30

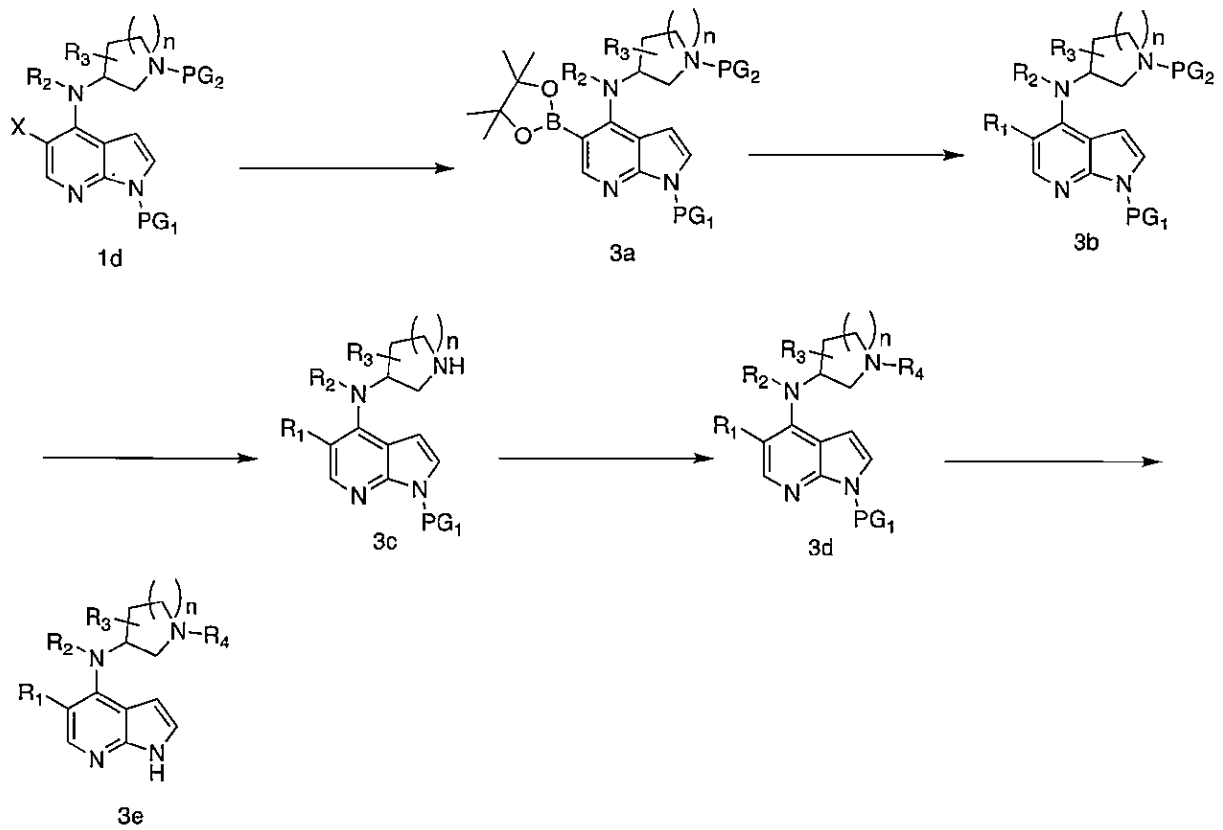
【0169】

スキーム 3. リバース Suzuki カップリングによる式 (I) のピロロピリジン複素環-アミン類似体の一般的合成

40

50

【化 8】



スキーム 4 は、式 (I) の化合物 (式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は上記のように定義され、 n は 0、1 または 2 であり、 X はブロモまたはヨードである) の一般的合成を表す。ボロネート 4 a は、パラジウム触媒および $X-Phos$ などのリガンドの存在下で、1 d を $B-Pin$ と反応させることにより形成される。アリール 4 b は、 $Suzuki$ 条件下でパラジウム触媒を使用して、炭酸セシウムなどの塩基の存在下、ジオキサン／水溶媒混合物中で 4 a を臭化アリールまたは臭化ヘテロアリールで処理することにより形成される。4 b のインドール保護基 PG_1 の除去により 4 c を得る。

【0170】

スキーム 4. リバース $Suzuki$ カップリングによる式 (II) のピロロピリジンシクロアルキルアミン類似体の一般的合成

10

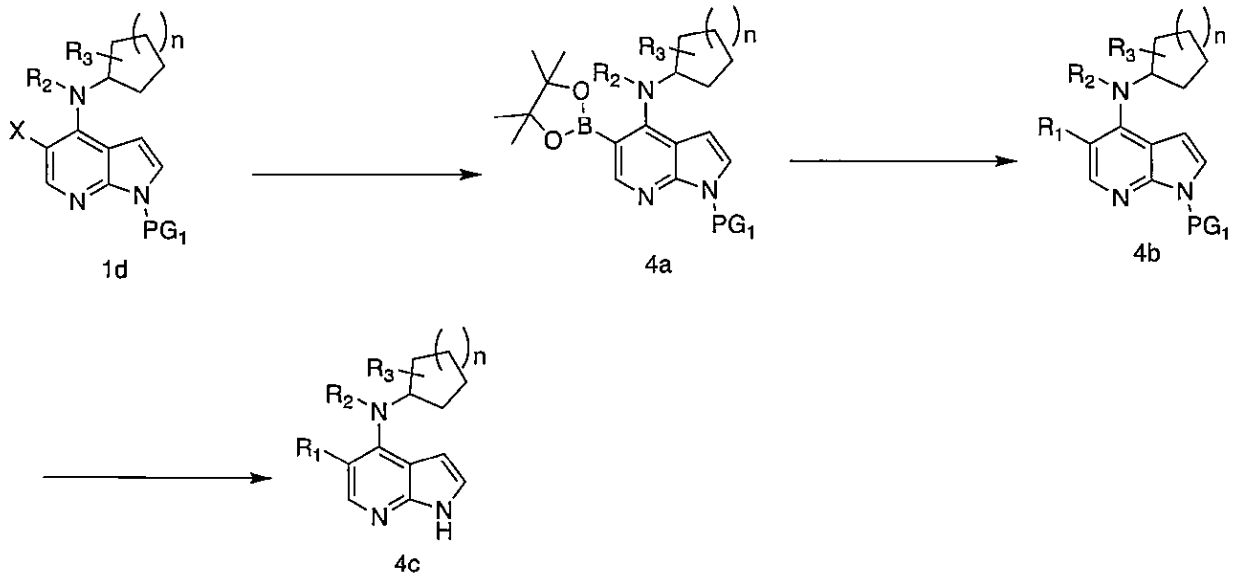
20

30

40

50

【化 9】



10

実施例セクションに詳述されたある特定の化合物に対する例示的合成法は以下によりさらに例示される：

20

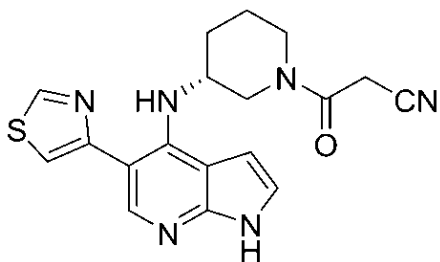
【0171】

(実施例1)

(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0172】

【化10】



30

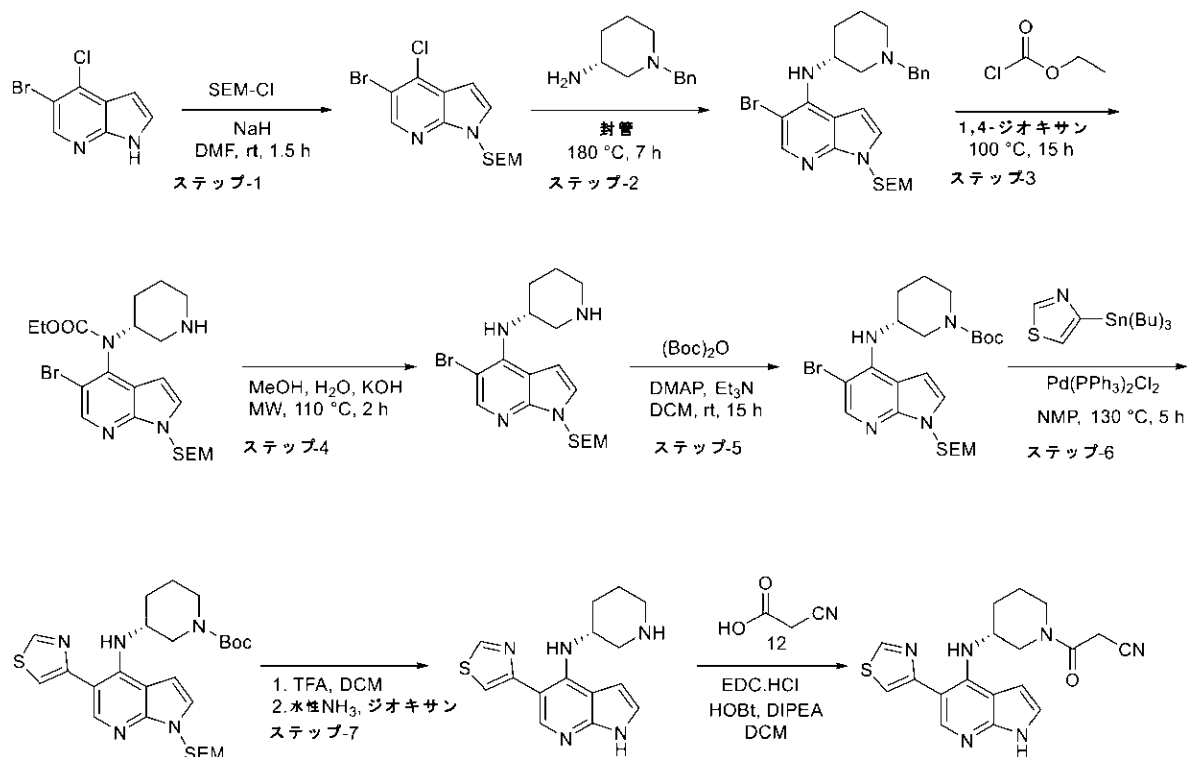
スキーム5：(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0173】

40

50

【化 1 1】



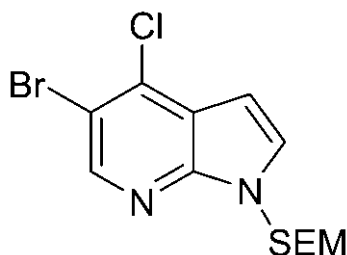
10

20

ステップ1：5-ブロモ-4-クロロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

【0174】

【化 1 2】



30

5-ブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (6 g、25.92 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (60 mL) 中溶液を0℃で、水素化ナトリウム (1.65 g、41.47 mmol、鉱油中60%懸濁液) で処理し、懸濁液を30分間撹拌した。次いで、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (9.56 mL、53.91 mmol) を加え、混合物を周辺温度で1.5時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、5-ブロモ-4-クロロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを黄色の油として得た (8.6 g、92%収率) : MS (ES) m/z 361.0 (M+H)。

40

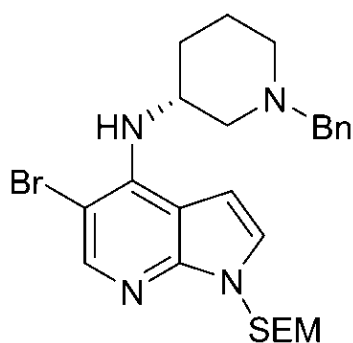
【0175】

ステップ2：(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

50

【 0 1 7 6 】

【 化 1 3 】



10

5-ブロモ-4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(3 g、8.29 mmol)および(R)-1-ベンジルピペリジン-3-アミン(3.15 g、16.58 mmol)の混合物を、封管内で、180℃に加熱した。7時間後、反応物を室温に冷却し、粗材料をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを黄色の油として得た(3.7 g、45%収率): MS(ES) m/z 517.1 (M+2H)。

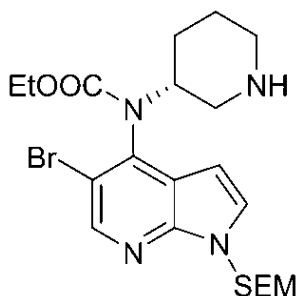
20

【 0 1 7 7 】

ステップ3: エチル(R)-((5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(ピペリジン-3-イル)カルバメートの調製

【 0 1 7 8 】

【 化 1 4 】



30

(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(3.7 g、7.17 mmol)の乾燥1,4-ジオキサン(50 mL)中攪拌溶液に、エチルクロロホルメート(1.03 mL、10.76 mmol)を室温に加え、生成した混合物100℃で加熱した。15時間後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。粗材料をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、エチル(R)-((5-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(ピペリジン-3-イル)カルバメートを黄色の油として得た(2.7 g、76%収率): MS(ES) m/z 496.9 (M+H)。

40

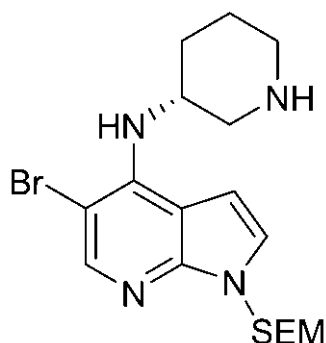
【 0 1 7 9 】

ステップ4: (R)-5-ブロモ-N-(ピペリジン-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【 0 1 8 0 】

50

【化 1 5】



10

エチル (R) - (5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) (ピペリジン - 3 - イル) カルバメート (0 . 5 g 、 1 . 0 m m o l) のメタノール : 水 (1 2 m L : 4 m L) 中攪拌溶液に、水酸化カリウム (2 . 8 1 g 、 5 0 . 2 5 m m o l) を加え、生成した混合物を 1 1 0 ° C で 2 時間の間マイクロ波照射に供した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R) - 5 - ブロモ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを黄色の半固体として得た (2 g 、 9 4 % 収率) : M S (E S) m / z 4 2 4 . 9 (M + H) 。

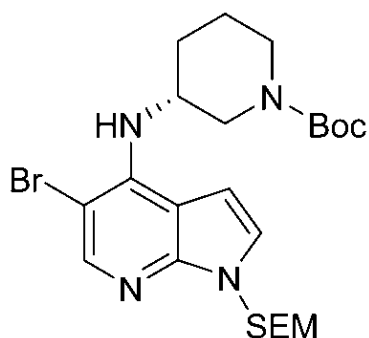
20

【 0 1 8 1 】

ステップ 5 : t e r t - ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 0 1 8 2 】

【化 1 6】



30

(R) - 5 - ブロモ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (2 g 、 4 . 7 0 m m o l) の乾燥ジクロロメタン (3 0 m L) 中攪拌溶液に、0 ° C で 4 - ジメチルアミノピリジン (0 . 1 1 g 、 0 . 9 4 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 3 2 m L 、 9 . 4 m m o l) を加え、これに続いて二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 2 3 m L 、 5 . 6 4 m m o l) を加えた。生成した混合物を周辺温度で 1 5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、t e r t - ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の油として得た (1 . 9 g 、 7 7 % 収率) : M S (E S) m / z 5 2 4 . 9 (M + H) 。

40

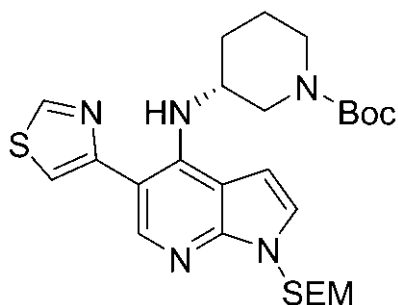
【 0 1 8 3 】

50

ステップ6：tert-ブチル(R)-3-((5-(チアゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0184】

【化17】



10

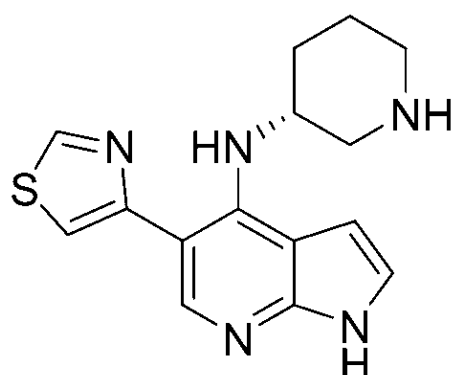
tert-ブチル(R)-3-((5-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5 g、0.94 mmol)、4-(トリブチルスタンニル)チアゾール(0.46 g、1.23 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.13 g、0.18 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(10 mL)中溶液を窒素雰囲気下、封管内で、130℃で加熱した。4時間後、反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)を使用することによって、粗材料を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(チアゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートをピンク色の粘着性固体として得た(0.22 g、44%収率)：MS(ES)m/z 529.9(M+H)。

20

【0185】

ステップ7：(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【化18】



40

tert-ブチル(R)-3-((5-(チアゾール-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.21 g、0.39 mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(3.0 mL：3.0 mL)中溶液を周辺温度で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(3.0 mL：3.0 mL)に溶解し、次いで周辺温度で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンをオフホワイト色の固体として得た(

50

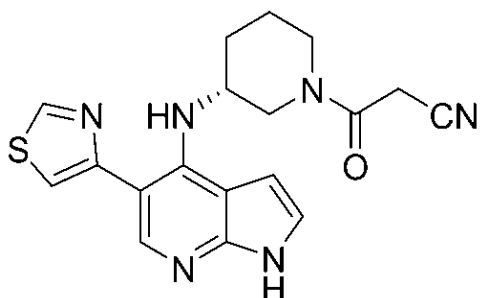
0.08 g、66%収率) : MS (ES) m/z 300.0 (M+H)。

【0186】

ステップ8 : (R)-3-オキソ-3-(3-(5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0187】

【化19】



10

シアノ酢酸 (0.024 g、0.28 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.07 g、0.34 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.04 g、0.26 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.13 mL、0.68 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中溶液を周辺温度で5分間攪拌した。次いで (R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン (0.07 g、0.23 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で18時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5%メタノール/ジクロロメタン) で精製して、(R)-3-オキソ-3-(3-(5-(チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.01 g、12%収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.30-8.57 (m, 1H), 7.96 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92-4.48 (m, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.05-3.27 (m, 3H), 1.92-2.33 (m, 2H), 1.46-1.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 366.9 (M+H).

20

30

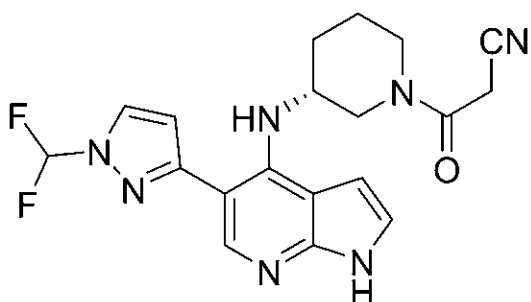
【0188】

(実施例2)

(R)-3-(3-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0189】

【化20】

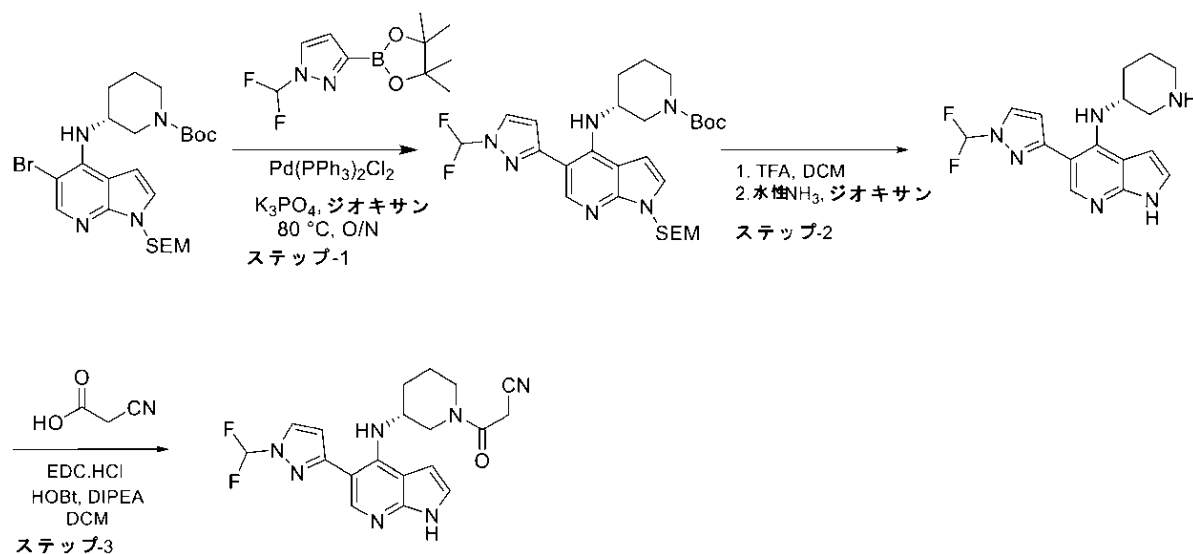


40

スキーム6 : (R)-3-(3-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン

50

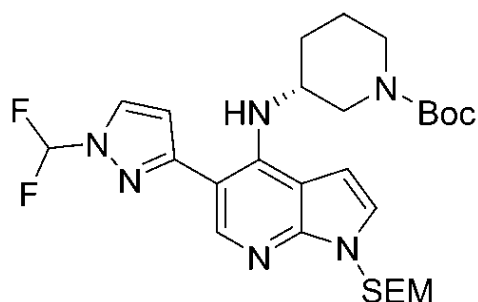
tert-ブチル (R)-3-((5-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート



10

tert-ブチル (R)-3-((5-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20



30

tert-ブチル (R)-3-((5-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.4 g、0.76 mmol、スキーム5、ステップ5に記載されている方法で調製)、1-(ジフルオロメチル)-3-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.24 g、0.10 mmol)、ビス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.11 g、0.15 mmol) およびリン酸カリウム三塩基性の2 M水溶液 (0.48 g、2.28 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下、80℃で終夜加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50%酢酸エチル) を使用することによって、粗材料を精製して、tert-ブチル (R)-3-((5-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートをオレンジ色の粘着性の固体として得た (0.34 g、80%収率) : MS (ES) m/z 562.9 (M+H)。

40

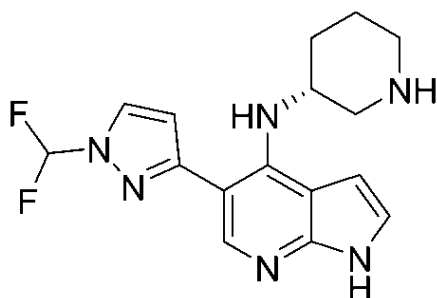
50

【0192】

ステップ2：(R)-5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0193】

【化23】



10

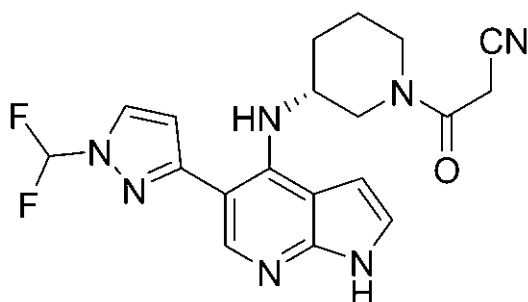
(R)-5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを実施例1、ステップ7に記載されている方法で調製し、薄黄色のゴム状物質として単離した(0.23g、98%)：MS(ES) m/z 333.0 (M+H)⁺。

【0194】

ステップ3：(R)-3-(3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0195】

【化24】



30

(R)-3-(3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを実施例1、ステップ8に記載されている方法で調製し、オフホワイト色の固体を得た(0.05g、18%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (br s, 1H), 8.41-8.46 (m, 2H), 8.28-8.31 (m, 1H), 7.60-7.91 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.91-4.18 (m, 3H), 3.43-3.68 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 1H), 2.06-2.07 (m, 1H), 1.57-1.77 (m, 3H); MS(ES) m/z 399.9 (M+H)⁺。

40

分析用条件：

カラム：Kinetex C18 (100mm×4.6mm×2.6μm)

移動相(A)：水中0.1% TFA酸

移動相(B)：ACN

流速：0.75 mL/分

【0196】

(実施例3)

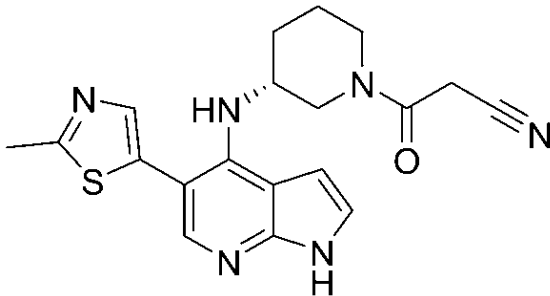
(R)-3-(3-((5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,

50

3-b] ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) -3-オキソプロパンニ
トリルの調製

【0197】

【化25】

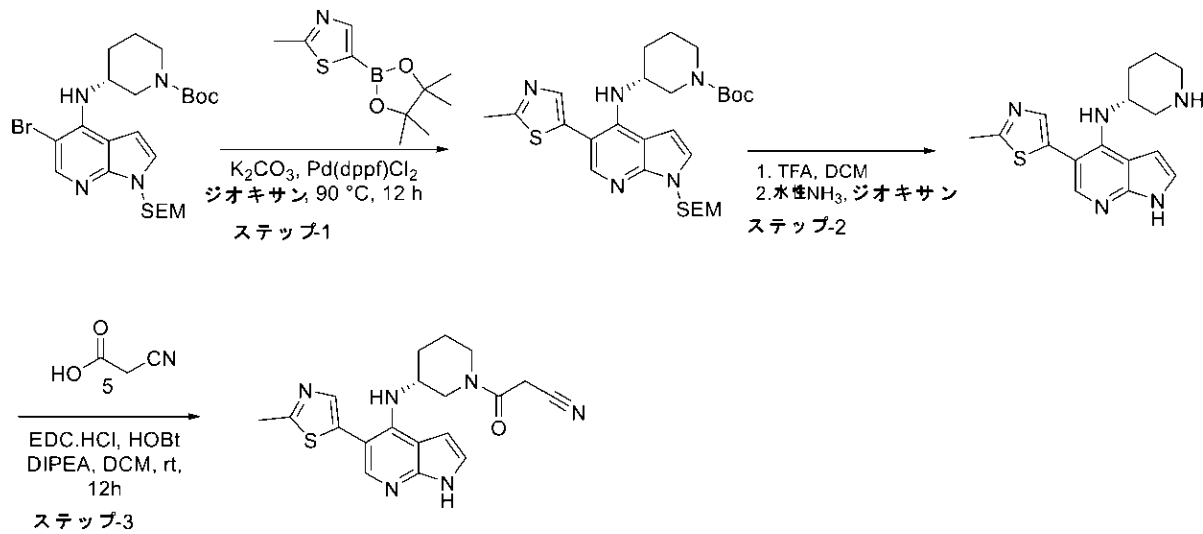


10

スキーム7：(R)-3-(3-(5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-1H-
ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキ
ソプロパンニトリルの調製

【0198】

【化26】



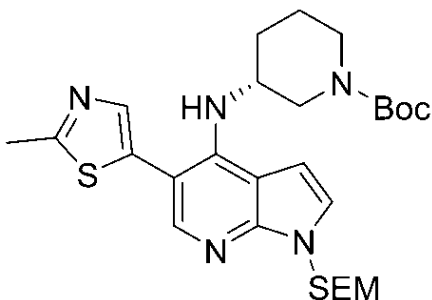
20

30

ステップ1：tert-ブチル(R)-3-(5-(2-メチルチアゾール-5-イル)-
1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]
ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0199】

【化27】



40

tert-ブチル(R)-3-(5-ブromo-1-(2-(トリメチルシリル)エト
キシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン

50

ー１ーカルボキシレート（０．２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、スキームー１、ステップー５に記載されている方法で調製）の１，４ージオキサン：水（４．５ｍＬ：０．５ｍＬ）中溶液を、炭酸カリウム（０．１６ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）で処理し、これに続いて２ーメチルー５ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）チアゾール（０．１７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）およびジクロロメタンとの〔１，１'ービス（ジフェニルホスフィノ）ーフェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）複合体（０．０３ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）で処理した。生成した混合物を、窒素雰囲気下、封管内で、１００℃で１６時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（４０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、*tert*-ブチル（*R*）ー３ー（（５ー（２ーメチルチアゾールー５ーイル）ー１ー（（２ー（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ー１*H*ーピロロ〔２，３ー*b*〕ピリジンー４ーイル）アミノ）ピペリジンー１ーカルボキシレートを褐色の液体として得た（０．１５ｇ、３６％収率）：MS（ES）*m/z* 543．9（*M*＋*H*）。

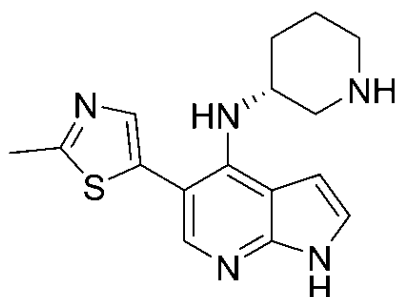
10

【０２００】

ステップ２：（*R*）ー５ー（２ーメチルチアゾールー５ーイル）ー*N*ー（ピペリジンー３ーイル）ー１*H*ーピロロ〔２，３ー*b*〕ピリジンー４ーアミンの調製

【化２８】

20



（*R*）ー５ー（２ーメチルチアゾールー５ーイル）ー*N*ー（ピペリジンー３ーイル）ー１*H*ーピロロ〔２，３ー*b*〕ピリジンー４ーアミンを実施例ー１、ステップー７に記載されている方法で調製し、これを薄黄色のゴム状物質として単離した（０．１３ｇ、９４％収率）：MS（ES）*m/z* 314．0（*M*＋*H*）⁺。

30

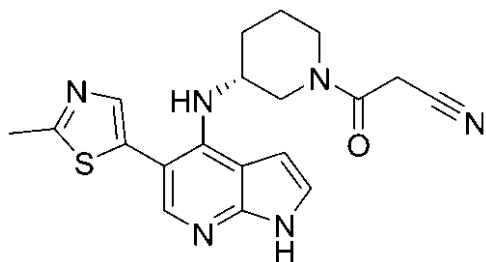
【０２０１】

ステップ３：（*R*）ー３ー（３ー（（５ー（２ーメチルチアゾールー５ーイル）ー１*H*ーピロロ〔２，３ー*b*〕ピリジンー４ーイル）アミノ）ピペリジンー１ーイル）ー３ーオキソプロパンニトリル

【０２０２】

【化２９】

40



（*R*）ー３ー（３ー（（５ー（２ーメチルチアゾールー５ーイル）ー１*H*ーピロロ〔２，３ー*b*〕ピリジンー４ーイル）アミノ）ピペリジンー１ーイル）ー３ーオキソプロパンニトリルを実施例１、ステップー８に記載されているような方法で調製して、オフホワイト色の固体を得た（０．０１ｇ、５％収率）：¹H NMR（４００ MHz，DMSO-*d*₆）δ 11．43（s，１*H*），7．77-7．75（m，１*H*），7．59-7．57（m，１*H*），7．22（s，１*H*），6．61-6．5

50

7 (m, 1H), 5.16-5.14 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.89-3.77 (m, 3H), 2.67-2.65 (m, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.60-1.57 (m, 3H); MS (ES) m/z 381.3 (M+H). HPLC純度: 98.58%

分析用条件:

カラム: X bridge (250mm×4.6mm×5μm)

移動相 (A): 水中0.1%アンモニア

移動相 (B): メタノール

流速: 1.0 mL / 分

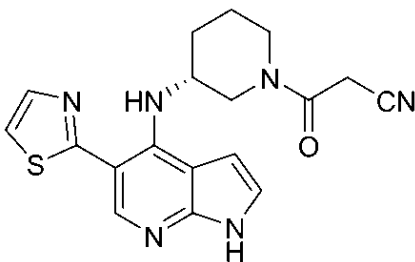
【0203】

(実施例4)

(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0204】

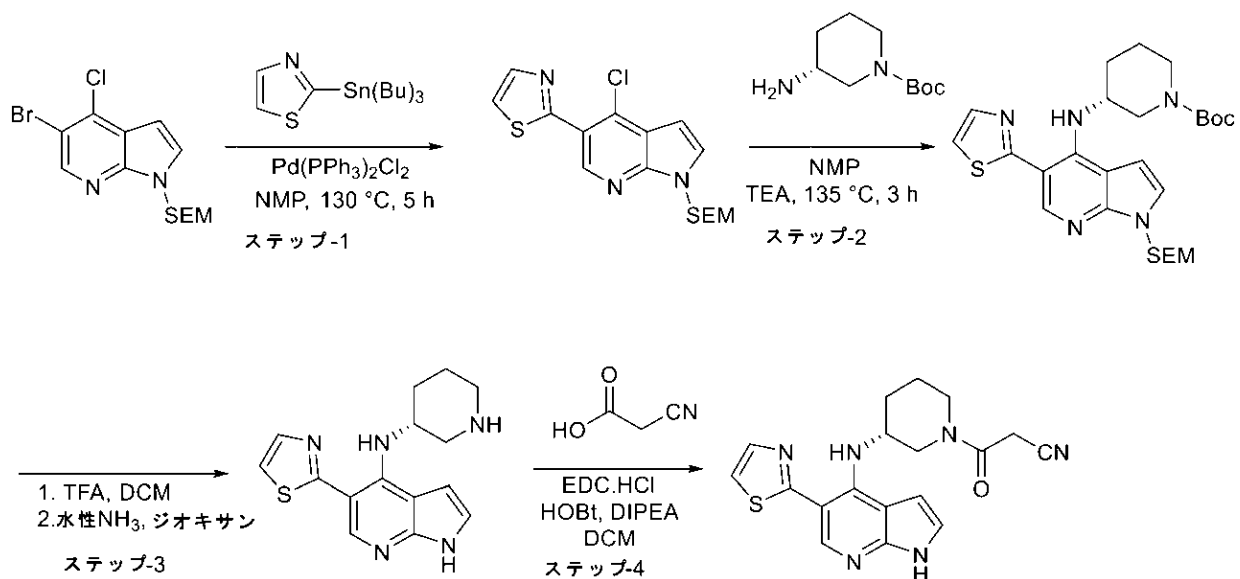
【化30】



スキーム8: (R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0205】

【化31】



ステップ1: 2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾールの調製

【0206】

10

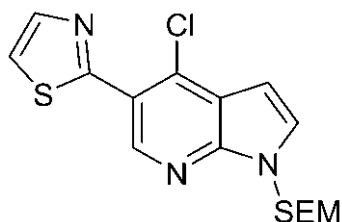
20

30

40

50

【化 3 2】



5-ブロモ-4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.5 g、4.15 mmol、スキーム1、ステップ1に記載されている方法で調製)、2-(トリブチルスタンニル)チアゾール(1.7 g、4.57 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.58 g、0.83 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(15 mL)中溶液を、窒素雰囲気下、封管内で、130℃で加熱した。4時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%酢酸エチル)を使用することによって、粗材料を精製して、2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾールを無色の油状物質として得た(0.75 g、49%収率)：MS(ES)m/z 365.8(M+H)。

10

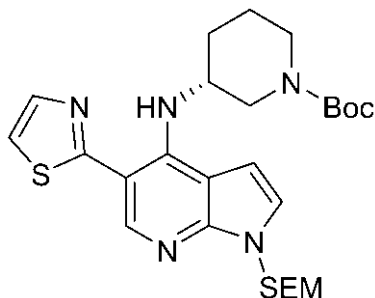
20

【0207】

ステップ2：tert-ブチル(R)-3-((5-(チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0208】

【化 3 3】



30

2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール(0.7 g、1.92 mmol)、tert-ブチル(R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.57 g、2.87 mmol)およびトリエチルアミン(0.27 mL、1.92 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(10 mL)中溶液を130℃で3時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50%酢酸エチル)を使用することによって、粗材料を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の固体として得た(0.24 g、24%収率)：MS(ES)m/z 529.9(M+H)。

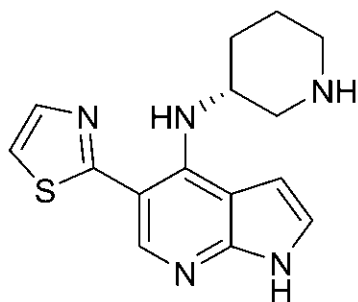
40

【0209】

ステップ3：(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

50

【化 3 4】



10

(R) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを実施例 1、ステップ - 7 に記載されている方法で調製し、これをオフホワイト色の固体として単離した (0.11 g、81% 収率) : MS (ES) m/z 300.0 (M+H)⁺.

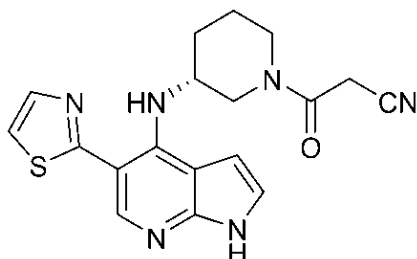
【0210】

ステップ 4 : (R) - 3 - オキソ - 3 - (3 - ((5 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリルの調製

【0211】

【化 3 5】

20



(R) - 3 - オキソ - 3 - (3 - ((5 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリルを実施例 1、ステップ - 8 に記載されている方法で調製して、黄色の固体を得た (0.05 g、38% 収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 7.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.15-4.45 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.61-3.82 (m, 1H), 3.25-3.55 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.45-1.85 (m, 3H); MS (ES) m/z 366.9 (M+H).

30

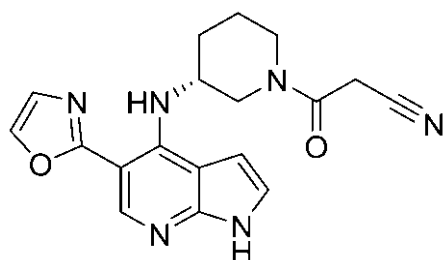
【0212】

(実施例 5)

(R) - 3 - (3 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

40

【化 3 6】

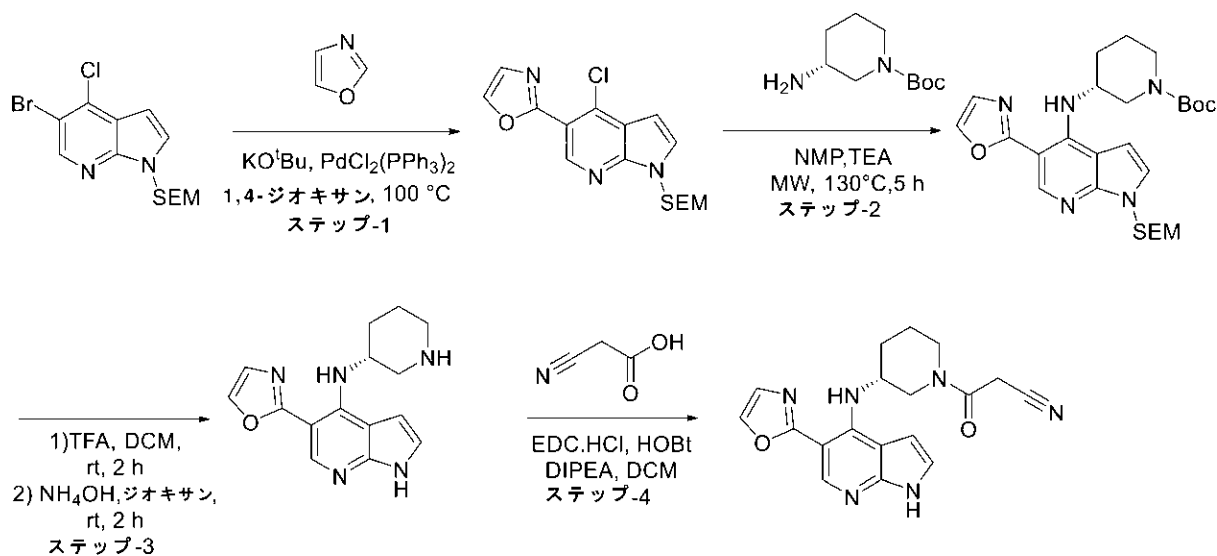


50

スキーム 9：(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【0213】

【化37】



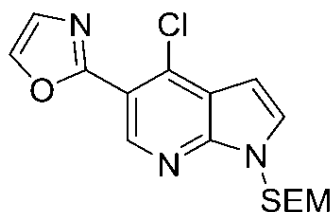
10

20

ステップ 1：2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾールの調製

【0214】

【化38】



30

5-ブロモ-4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (2 g、5.54 mmol、スキーム 5、ステップ 1 に記載されている方法で調製した)、カリウム *tert*-ブトキシド (1.24 g、11.08 mmol) ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.19 g、0.27 mmol) およびオキサゾール (0.68 g、9.97 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中混合物を、窒素下、封管内で 110°C に加熱した。5 時間後、反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾールをオフホワイト色の固体として得た (0.43 g、22% 収率) : MS (ES) *m/z* 349.9 (M+H)。

40

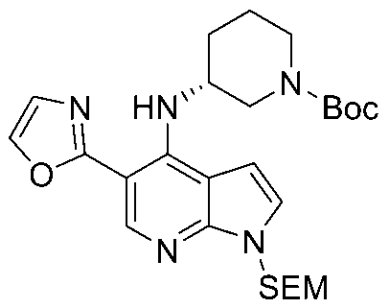
【0215】

ステップ 2：*tert*-ブチル (R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0216】

50

【化 3 9】



10

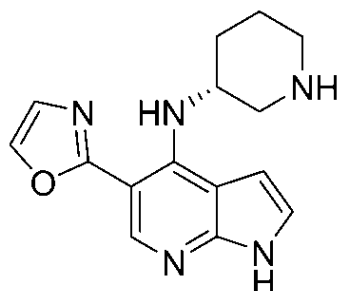
2 - (4 - クロロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール (0.43 g、1.28 mmol)、トリエチルアミン (0.03 mL、0.24 mmol) および tert - ブチル (R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.464 g、2.32 mmol) の N - メチルピロリドン (4 mL) 中攪拌溶液を、130℃で5時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0.35 g、53%) : MS (ES) m/z 514.0 (M+H)。

20

【0217】

ステップ3 : (R) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 4 0】



30

(R) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを実施例 1、ステップ - 7 に記載されているような方法で調製した : MS (ES) m/z 284.1 (M+H)。

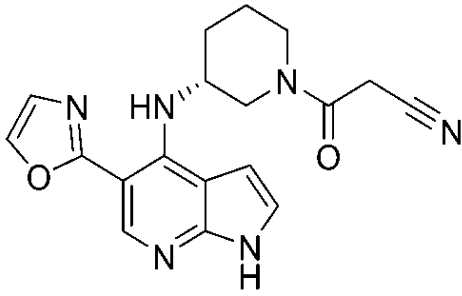
【0218】

ステップ4 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

40

50

【化 4 1】



10

(R)-3-(3-((5-(oxazol-2-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropanenitrileを
実施例 1、ステップ 8 に記載されているような方法で調製して、オフホワイト色の固体
を得た (0.05 g、27% 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (br s, $J = 8.8$ Hz, 1H), 9.11-9.05 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.17-3.58 (m, 6H), 2.04 (s, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H); MS (ES) m/z 351.1 ($M+H$).

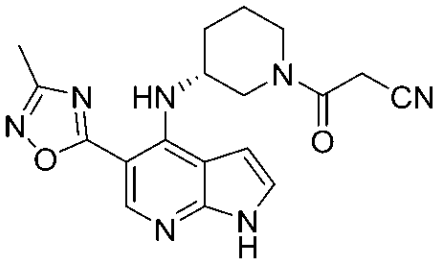
【0219】

(実施例 6)

(R)-3-(3-((5-(3-methyl-1,2,4-oxasazazol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropanenitrileの調製

20

【化 4 2】



30

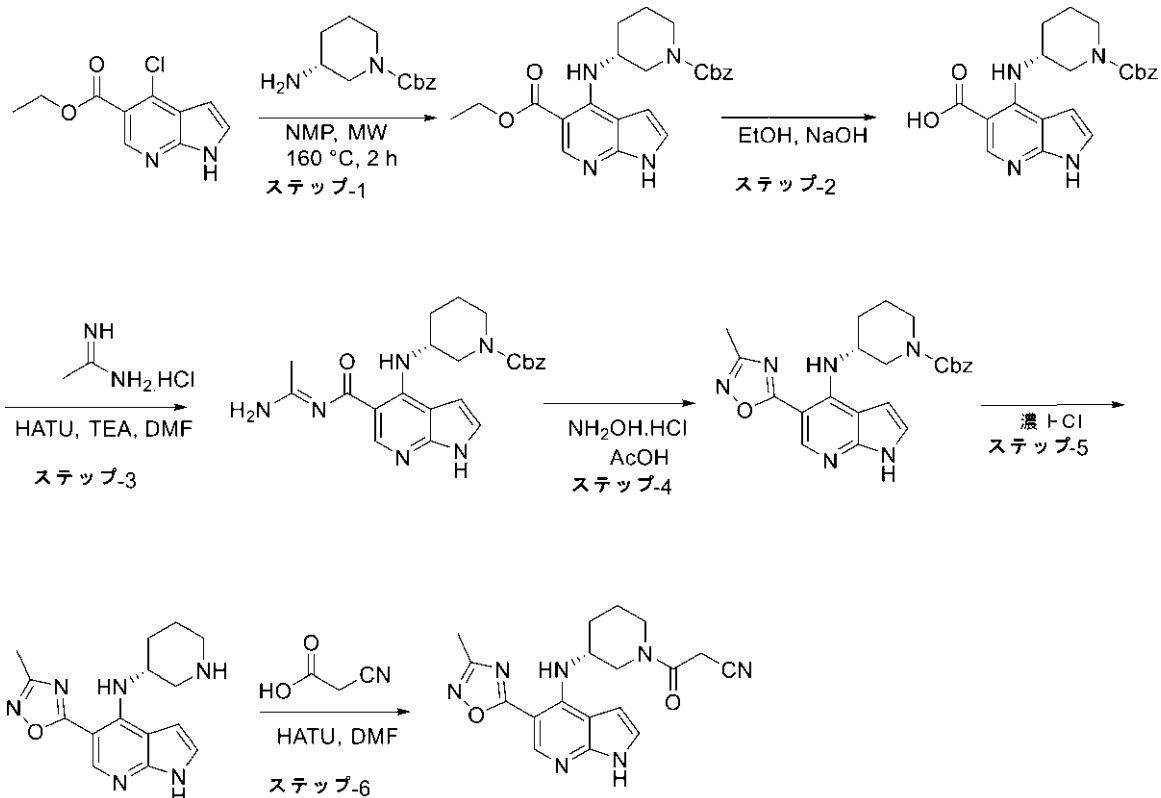
スキーム 10 : (R)-3-(3-((5-(3-methyl-1,2,4-oxasazazol-5-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropanenitrileの調製

【0220】

40

50

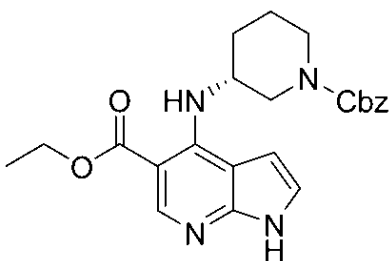
【化 4 3】



ステップ 1：エチル（R）－4－（（1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボキシレートの調製

【0221】

【化 4 4】



エチル 4－クロロ－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボキシレート（0.2 g、0.89 mmol）、トリエチルアミン（0.06 mL、0.44 mmol）およびベンジル（R）－3－アミノピペリジン－1－カルボキシレート（0.31 g、1.33 mmol）の N－メチルピロリドン（1 mL）中の攪拌溶液を、165 °C で 2 時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（40 % 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、エチル（R）－4－（（1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボキシレートを薄黄色の固体として得た（0.25 g、67 %）：MS（ES）m/z 422.9 [M+H]⁺。

【0222】

ステップ 2：（R）－4－（（1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボン酸の調製

10

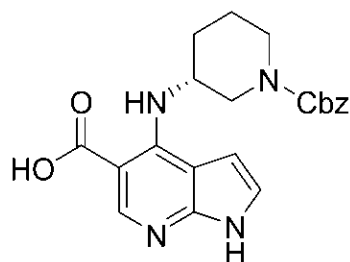
20

30

40

50

【化 4 5】



プロピルエチル (R) - 4 - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート (1 . 5 g 、 3 . 5 5 m m o l) のエタノール (2 0 m L) 中の攪拌溶液に、0℃で、水酸化ナトリウム (5 N 、 1 0 m L) を加え、混合物を周辺温度で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を、0℃で、硫酸水素カリウム飽和溶液で pH 約 2 . 0 に酸性化し、次いで 5 % メタノール / ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。得た粗生成物を n - ペンタンで粉砕して、(R) - 4 - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た (1 . 1 0 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 3 9 4 . 9 (M + H) 。

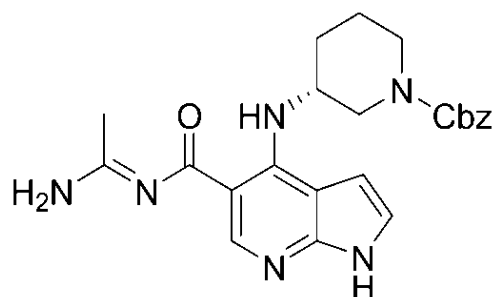
10

20

【 0 2 2 3 】

ステップ 3 : ベンジル (R , E) - 3 - ((5 - ((1 - アミノエチリデン) カルバモイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化 4 6】



30

(R) - 4 - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシル (0 . 5 g 、 1 . 2 6 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中攪拌溶液に、1-ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0 . 5 3 g 、 1 . 3 9 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 g 、 1 . 7 3 m m o l) およびアセトアミジン塩酸塩 (0 . 1 7 8 g 、 1 . 9 0 m m o l) を加えた。混合物を周辺温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル (R , E) - 3 - ((5 - ((1 - アミノエチリデン) カルバモイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の固体として得た (0 . 4 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 4 3 5 . 0 (M + H) 。

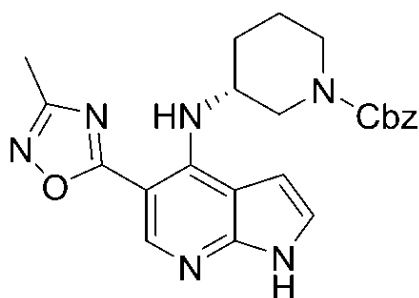
40

【 0 2 2 4 】

ステップ 4 : ベンジル (R) - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

50

【化 4 7】



10

ベンジル (R, E) - 3 - ((5 - ((1 - アミノエチリデン) カルバモイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 g 、 0 . 2 3 m m o l) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 0 2 4 g 、 0 . 3 4 5 m m o l) の酢酸 (0 . 2 m L) 中攪拌溶液を 9 0 ° C に加熱した。3 時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、ベンジル (R) - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを白色の固体として得た (0 . 0 1 g 、 1 0 % 収率) : M S (E S) m / z 4 3 3 . 3 (M + H) 。

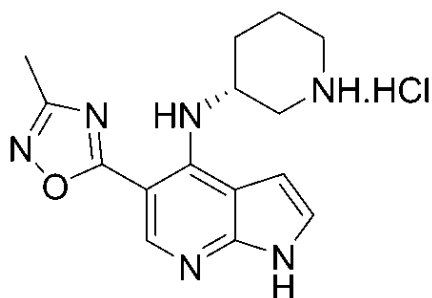
20

【 0 2 2 5 】

ステップ 5 : (R) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン塩酸塩の調製

【 0 2 2 6 】

【化 4 8】



30

ベンジル (R) - 3 - ((5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 4 g 、 0 . 7 8 m m o l) および濃 H C l (3 m L) の攪拌溶液を、封管内で、7 0 ° C で加熱した。3 時間後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンをオフホワイト色の固体として得た (0 . 2 5 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 2 9 9 . 0 (M + H) 。

40

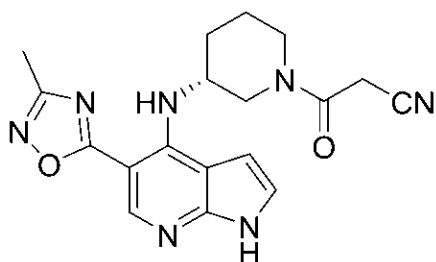
【 0 2 2 7 】

ステップ 6 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 2 2 8 】

50

【化 4 9】



(R)-5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.25 g、0.83 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中攪拌溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.34 g、0.91 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2 g、1.73 mmol)およびシアノ酢酸(0.118 g、1.25 mmol)を加えた。混合物を周辺温度で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.04 g、13%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.82 (br s, 1H), 8.71-8.76 (m, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.39-2.41 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.56-1.78 (m, 2H); MS (ES) m/z 365.9 (M+H).

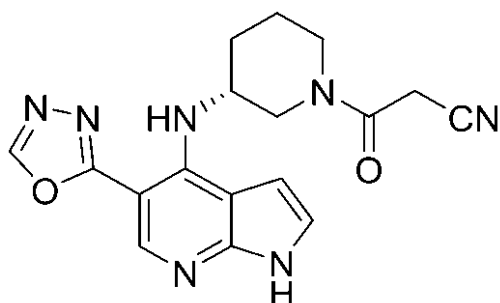
【0229】

(実施例7)

(R)-3-(3-((5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0230】

【化 5 0】



スキーム11：(R)-3-(3-((5-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0231】

10

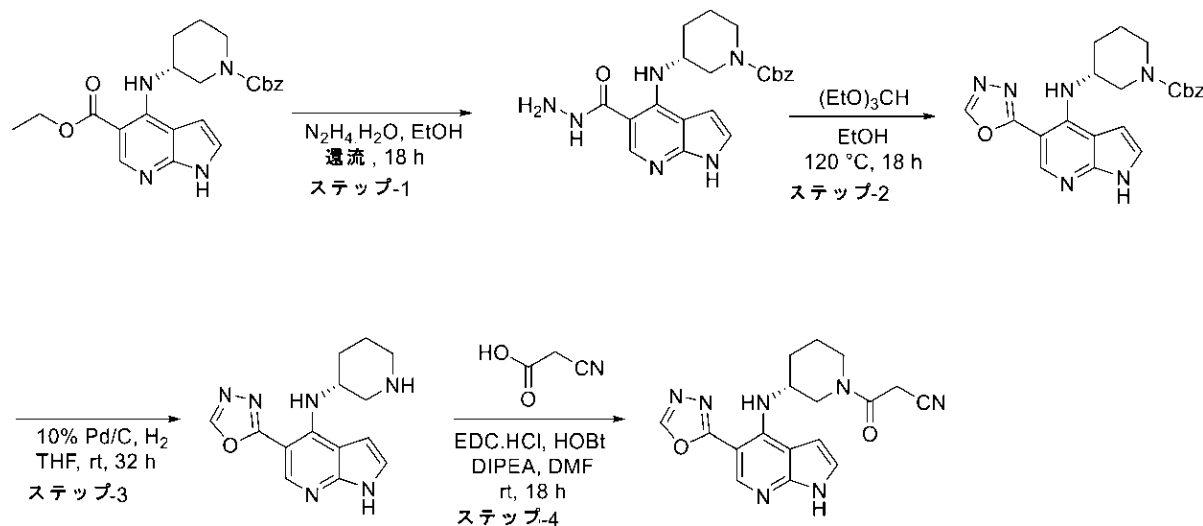
20

30

40

50

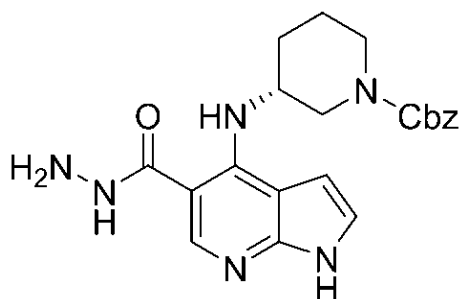
【化 5 1】



10

ステップ 1：ベンジル（R）－3－（（5－（ヒドラジンカルボニル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製
【化 5 2】

20



エチル（R）－4－（（1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボキシレート（0.5 g、1.18 mmol、実施例 6、ステップ 1 に記載されているような方法で調製）およびヒドラジン水和物（32 mL）のエタノール（8 mL）中攪拌溶液を、110 °C で 18 時間加熱した。室温まで冷却後、混合物を減圧下で濃縮して、揮発物を除去し、残渣をジエチルエーテル中 10 % メタノールで粉碎して、ベンジル（R）－3－（（5－（ヒドラジンカルボニル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートを黄色の固体として得た（0.3 g、62 % 収率）：MS（ES） m/z 409.2（M+H）。

30

【0232】

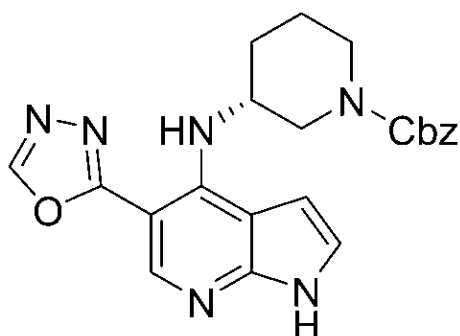
ステップ 2：ベンジル（R）－3－（（5－（1，3，4－オキサジアゾール－2－イル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製

40

【0233】

50

【化 5 3】



10

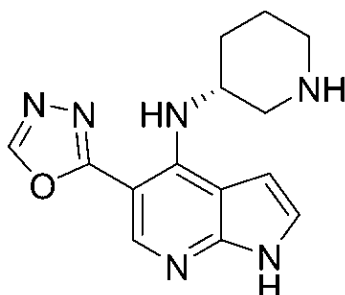
ベンジル (R) - 3 - ((5 - (ヒドラジンカルボニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 g 、 0 . 2 4
mmol) およびオルトギ酸トリエチル (2 mL 、 1 2 . 0 mmol) のエタノール (8
mL) 中攪拌溶液を、封管内で 1 2 0 ° C に加熱した。1 8 時間後、反応物を室温に冷却し
、混合物を減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (
メタノール / ジクロロメタン) で精製して、ベンジル (R) - 3 - ((5 - (1 , 3 , 4
- オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ア
ミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを薄黄色の固体として得た (0 . 1 6 g 、 4 0
% 収率) : MS (ES) m / z 4 1 9 . 2 (M + H) 。

20

【 0 2 3 4 】

ステップ 3 : (R) - 5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - N - (ピペリ
ジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 5 4】



30

ベンジル (R) - 3 - ((5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピ
ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 6 g 、 0 . 3 8 mmol) のテトラヒドロフラン : エタノール (8 mL : 5 mL)
中溶液に、1 0 % パラジウム担持炭素 (0 . 0 3 g) を加え、不均一な混合物を水素雰
囲気下、周辺温度で 3 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを介して濾過し、メタノール
で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗材料を得、これをジエチルエーテルで粉砕して
、(R) - 5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 -
イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを黄色の固体として得た (0 . 0 5 g 、 5 2 % 収率) : MS (ES) m / z 2 8 5 . 2 (M + H) 。

40

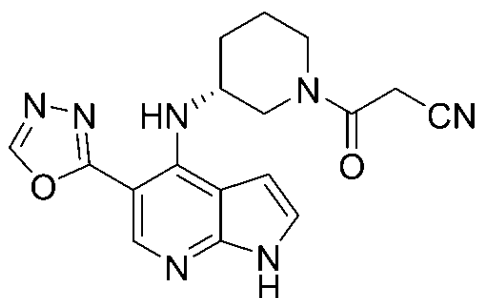
【 0 2 3 5 】

ステップ 4 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)
- 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) -
3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 2 3 6 】

50

【化 5 5】



10

(R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパニトリルを実施例 1、ステップ - 8 に記載されているような方法で調製して、薄茶色の固体を得た (0 . 0 1 g、1 4 % 収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1 1.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.40-8.47 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J_1 = 18.8 Hz, J_2 = 18.4 Hz, 2H), 3.7 3-3.84 (m, 2H), 3.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.11 (bs, 1H), 1.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.70-1.75 (m, 2H); MS (ES) m/z 352.0 ($M+H$).

分析用条件 :

カラム : Inertsil ODS 3 V (250 mm $\times$ 4 . 6 mm $\times$ 5 μ m)

移動相 (A) : 水中 0 . 1 % アンモニア

移動相 (B) : ACN

流速 : 1 . 0 mL / 分

B の組成物 : 0 / 10、12 / 70、25 / 90、27 / 10、30 / 10

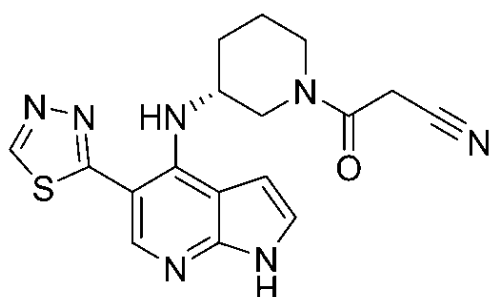
【 0 2 3 7 】

(実施例 8)

(R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパニトリルの調製

30

【化 5 6】



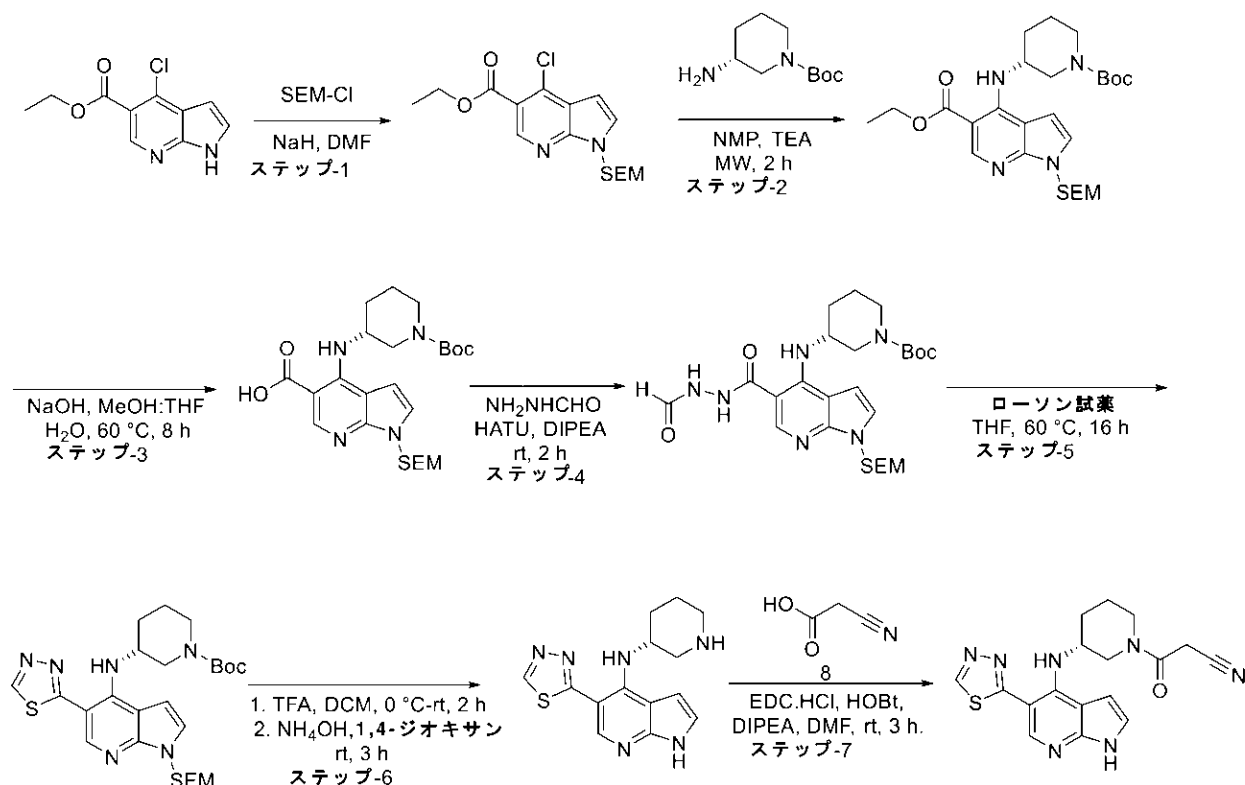
40

スキーム 12 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパニトリルの調製

【 0 2 3 8 】

50

【化 5 7】



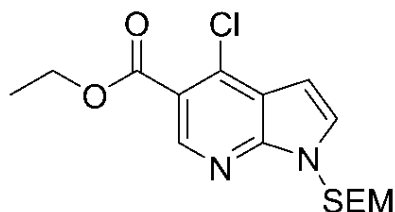
10

20

ステップ1：エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートの調製

【0239】

【化 5 8】



30

エチル 4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (5 g、22.2 mmol) の乾燥ジメチルホルムアミド (20 mL) 中攪拌溶液に、0℃で、水素化ナトリウム (1.42 g、35.6 mmol、鉱油中 60% 懸濁液) を加え、懸濁液を 30 分間攪拌した。次いで、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (7.88 mL、44.5 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートを黄色の油として得た (5.5 g、70% 収率)：MS (ES) m/z 354.9 (M+H)。

40

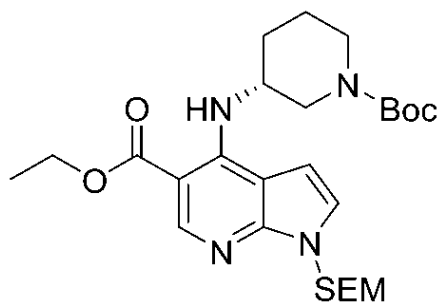
【0240】

ステップ2：エチル (R)-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートの調製

【0241】

50

【化 5 9】



10

エチル 4-クロロ-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (2.0 g、5.64 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (20 mL) 中溶液に、tert-ブチル (R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.7 g、2.11 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.8 mL) を封管内で加えた。混合物を 135 °C に 3 時間加熱した。周辺温度に冷却後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (17% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、エチル (R)-4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート) を無色の油状物質として得た (1.0 g、35% 収率) : MS (ES) m/z 519.0 [M+H]⁺.

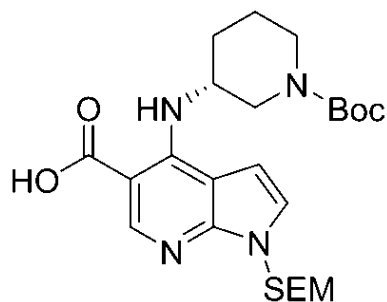
20

【0242】

ステップ 3 : (R)-4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸) の調製

【0243】

【化 6 0】



30

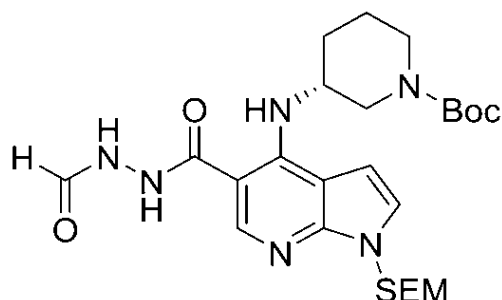
エチル (R)-4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (1.0 g、1.93 mmol) のメタノール (3 mL)、テトラヒドロフラン : 水 (3 mL : 3 mL) 中攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (0.15 g、3.85 mmol) を周辺温度で加えた。混合物を 60 °C で 8 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残渣を水に溶解し、1 N HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を n-ペンタンで粉碎して、(R)-4-((1-((tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸) をオフホワイト色の固体として得た (0.8 g、84% 収率) : MS (ES) m/z 490.9 [M+H]⁺.

40

【0244】

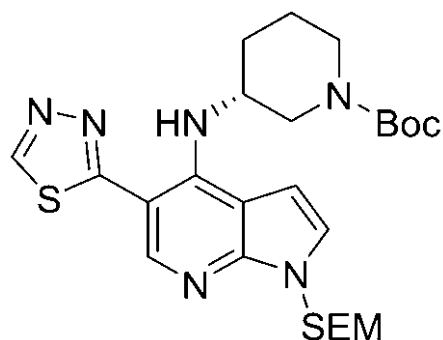
50

ステップ4: *tert*-ブチル (R)-3-((5-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
 【0245】
 【化61】



(R)-4-((1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (0.4 g、0.752 mmol) のジメチルホルムアミド (5 mL) 中溶液に、ギ酸ヒドラジド (0.07 g、1.13 mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.15 g、0.37 mmol) および *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (*disopropylethylamine*) (0.07 mL、0.376 mmol) を加え、混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、*tert*-ブチル (R)-3-((5-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の液体として得た (0.4 g、90% 収率) : MS (ES) *m/z* 533.0 [*M*+*H*]⁺。
 【0246】

ステップ5: *tert*-ブチル (R)-3-((5-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
 【0247】
 【化62】



tert-ブチル (R)-3-((5-(2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.37 g、0.695 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (0.84 g、2.08 mmol) を周辺温度で加え、混合物を70℃で16時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、10%クエン酸でクエンチし、溶液を5分間攪拌し、これに続いて炭酸

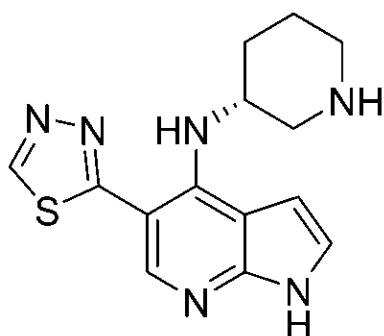
水素ナトリウム溶液を加え、もう10分間攪拌した。水層を酢酸エチルで抽出し、飽和した炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（35%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、tert-ブチル（R）-3-（（5-（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートを得た（0.28g、78%収率）：MS（ES）m/z 530.9 [M+H]⁺。

【0248】

ステップ6：（R）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノの調製

10

【化63】



20

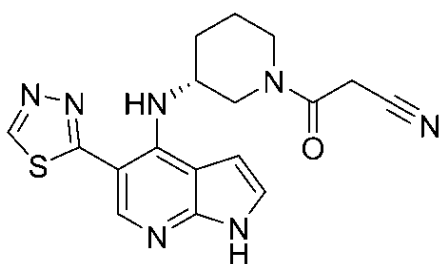
（R）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノを実施例1、ステップ7に記載されているような方法で調製して、黄色の液体を得た（0.2g、%収率）：MS（ES）m/z 301.2 [M+H]⁺。

【0249】

ステップ7：（R）-3-（（3-（（5-（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル

30

【化64】



（R）-3-（（3-（（5-（1,3,4-チアジアゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリルを実施例1、ステップ8に記載されているような方法で調製して、オフホワイト色の固体を得た（0.05g、20%収率）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 11.71（s, 1H），9.4-9.5（m, 2H），8.35（d, J= 6.4 Hz, 1H），7.25（s, 1H），6.78（s, 1H），4.39（s, 1H），3.60-4.21（m, 6H），2.09（s, 1H），1.65-1.74（m, 3H）；MS（ES）m/z 351.3（M+H）。

40

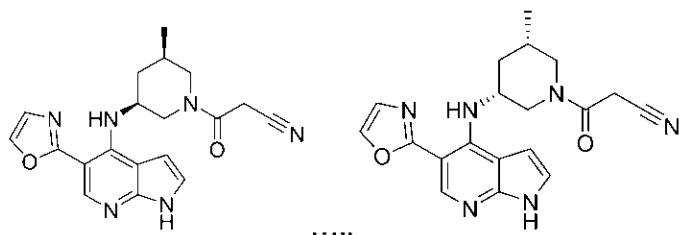
【0250】

（実施例9）および（実施例10）

3-（（3R,5S）-3-メチル-5-（（5-（オキサゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキ

50

ソプロパンニトリルおよび 3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製
【化 6 5】

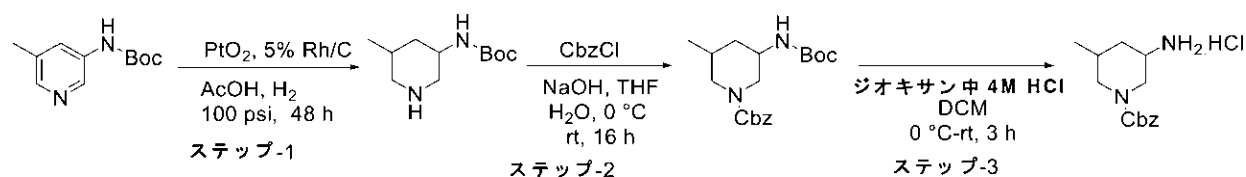


10

ベンジル 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩を以下に記載されている方法で調製した。

【0251】

【化 6 6】

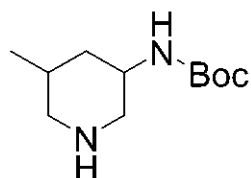


20

ステップ 1: tert-ブチル (5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメートの調製

【0252】

【化 6 7】



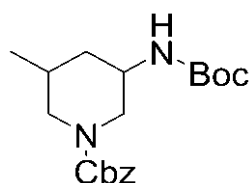
30

Parrシェーカー容器内で、tert-ブチル (5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (0.8 g) の酢酸 (30 mL) 中攪拌溶液に、白金ジオキシド (0.2 g) およびロジウム担持炭素 (0.2 g) を窒素雰囲気下で加えた。反応混合物を水素 (100 psi) 下、周辺温度で 24 時間攪拌した。混合物を、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、tert-ブチル (5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメートをガラス状の液体として得た (0.74 g、90% 収率) : MS (ES) m/z 215.1 [M+H]⁺。

【0253】

ステップ 2: ベンジル 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 6 8】



40

tert-ブチル (5-メチルピペリジン-3-イル) カルバメート (1.5 g、6.9 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) および水 (3 mL) 中攪拌溶液に、水酸

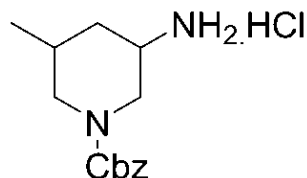
50

化ナトリウム（1.4 g、34.99 mmol）およびクロロギ酸ベンジル（2.4 mL、13.99）を0℃で加えた。混合物を周辺温度で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（23%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、ベンジル3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート白色の固体として得た（0.8 g、33%収率）：MS（ES） m/z 293.2 [M-56]⁺。

【0254】

ステップ3：ベンジル3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩の調製

【化69】



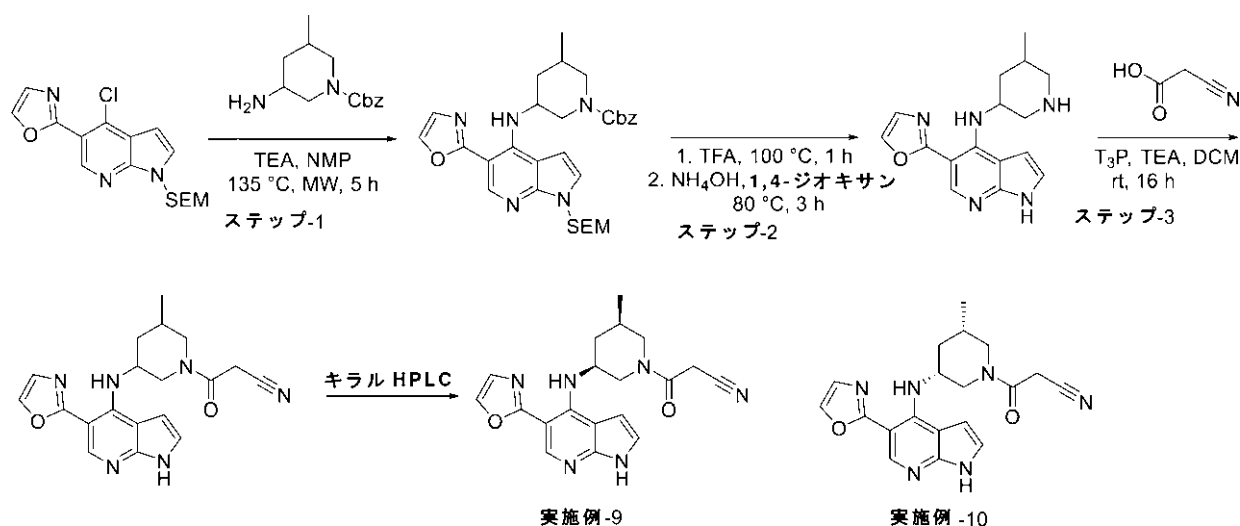
ベンジル3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（0.8 g）のジクロロメタン（20 mL）中撹拌溶液に、1,4-ジオキサン中4 M塩酸（8 mL）を0℃で加えた。反応混合物を周辺温度で3時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、ベンジル3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩を白色の固体として得た（0.54 g、95%収率）：MS（ES） m/z 249.0 [M+H]⁺。

【0255】

スキーム13：3-（（3S, 5R）-3-メチル-5-（（5-（オキサゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリルおよび3-（（3S, 5S）-3-メチル-5-（（5-（オキサゾール-2-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0256】

【化70】



ステップ1：ベンジル3-メチル-5-（（5-（オキサゾール-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

10

20

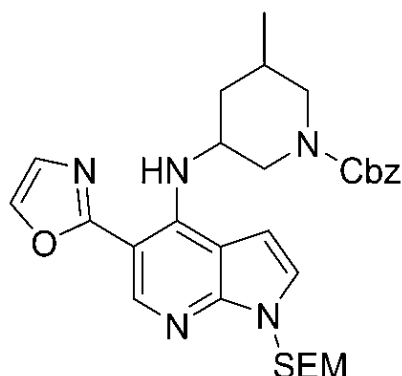
30

40

50

【0257】

【化71】



10

2-((4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール(0.35g、1.00mmol、実施例5、ステップ1に記載されている方法で調製)、トリエチルアミン(0.4mL、3.00mmol)ベンジル3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(0.43g、1.50mmol)のN-メチルピロリドン(10mL)中攪拌溶液を、135℃で5時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(21%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、ベンジル3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを、粘性の褐色の液体として得た(0.13g、23%)：MS(ES)m/z=561.9[M+H]⁺。

20

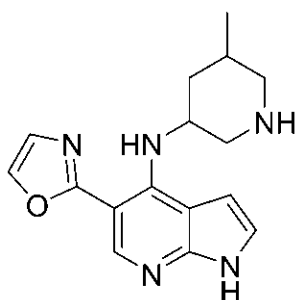
【0258】

ステップ2：N-(5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0259】

【化72】

30



ベンジル3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.13g、0.23mmol)のトリフルオロ酢酸(3.0mL)中溶液を、100℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(5.0mL：5.0mL)に溶解し、次いで周辺温度で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N-(5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを粘性の液体として得た(0.08g、粗生成物)：MS(ES)m/z298.0[M+H]⁺。

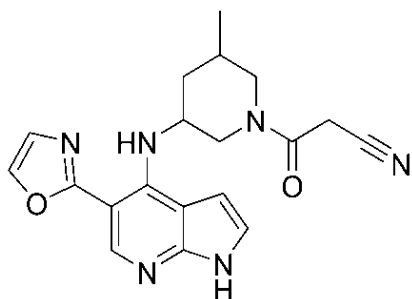
40

【0260】

ステップ3：3-(3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロ

50

ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製
【化 7 3】



10

N - (5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 0 7 g 、 0 . 2 3 5 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 中溶液に、トリエチルアミン (0 . 1 m L 、 0 . 7 0 6 m m o l) 、プロパンホスホン酸無水物 (0 . 4 m L 、 0 . 7 0 6 m m o l) およびシアノ酢酸 (0 . 0 3 g 、 0 . 3 5 3 m m o l) を 0 ° C で加えた。反応混合物を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (7 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、ラセミ 3 - (3 - メチル - 5 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 2 5 g 、 3 1 % 収率) : M S (E S) m / z 3 5 1 . 1 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 6 1 】

ラセミ化合物をキラル分取 H P L C でさらに精製して、エナンチオマーを分離した。

キラル H P L C

分析用条件 :

カラム : C H I R A L P A C I C (1 0 m m × 4 . 6 m m × 3 m i c)

移動相 (A) : n - ヘキサン : エタノールと 0 . 1 % D E A (8 0 : 2 0)

30

流速 : 1 . 0 m L / 分

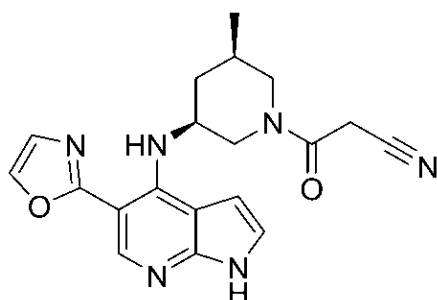
【 0 2 6 2 】

(実施例 9)

3 - ((3 R , 5 S) - 3 - メチル - 5 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル (立体化学は暫定的に指定)

【 0 2 6 3 】

【化 7 4】



40

白色の固体として単離した (0 . 0 2 8 g 、 1 1 % 収率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 11.84 (s , 1 H) , 10.37 - 10.35 (m , 1 H) , 8.56 (m , 2 H) , 7.75 (s , 1 H) , 6.975 (m , 2 H) , 5.12 (d , J = 12.4 H z , 1 H) , 4.2 (b r s , 1 H) , 3.75 - 2.00 (m ,

50

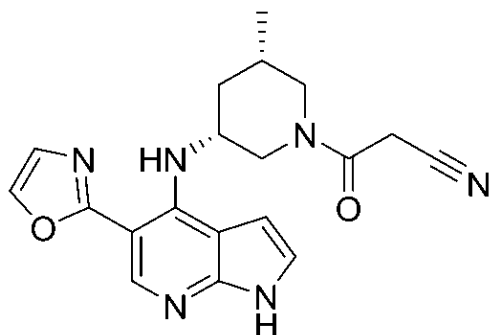
7H), 1.49 (s, 1H), 0.96 (d, 3H); MS (ES) $m/z = 365.2$ $[M+H]^+$; HPLC純度: 99.45%. 保持時間11.4分.

【0264】

(実施例10)

3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (立体化学は暫定的に指定)

【化75】



10

白色の固体として単離した (0.003 g、13%収率) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.86 (s, 1H), 10.37-10.35 (m, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.8-2.20 (m, 7H), 2.00 (s, 1H), 0.9 (d, 3H); MS (ES) $m/z = 365.1$ $[M+H]^+$; HPLC純度: 98.16%. 保持時間16.22分.

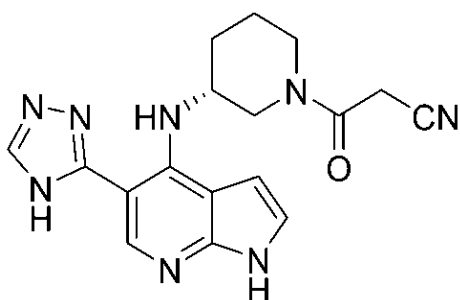
20

【0265】

(実施例11)

(R)-3-((3-((5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化76】

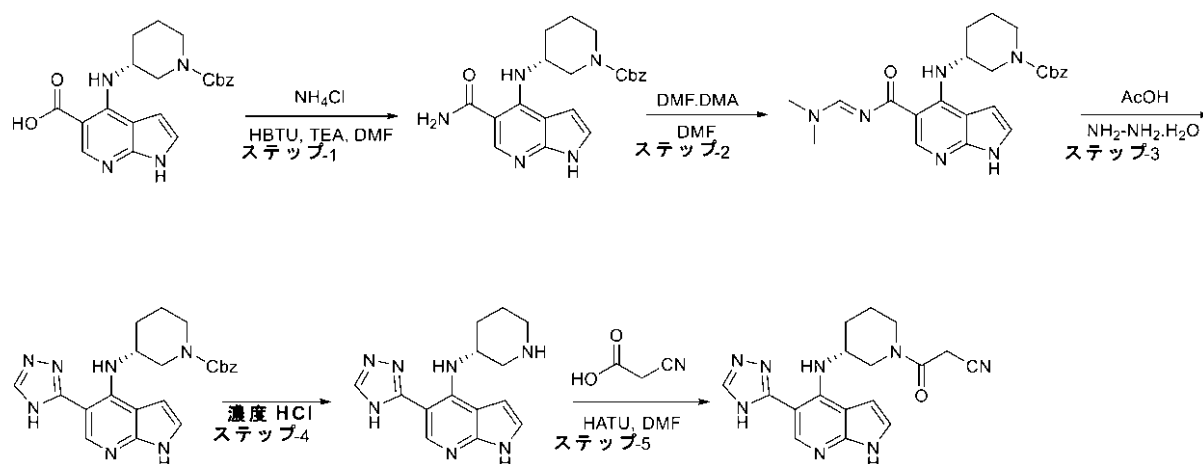


30

スキーム14: (R)-3-((3-((5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

40

【化 7 7】



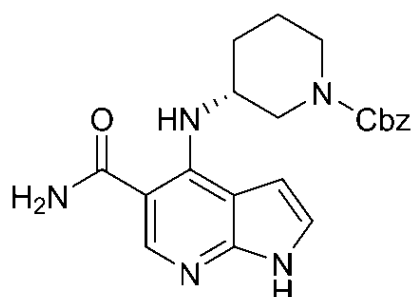
10

ステップ1：ベンジル（R）－3－（（5－カルバモイル－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製

【0266】

【化 7 8】

20



（R）－4－（（1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－カルボン酸（0.1 g、0.25 mmol、実施例 9、ステップ 1 に記載されている方法で調製した）の N，N－ジメチルホルムアミド（1 mL）中攪拌溶液に、1－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－1H－1，2，3－トリアゾロ〔4，5－b〕ピリジニウム 3－オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.19 g、0.508 mmol）、トリエチルアミン（0.08 g、0.76 mmol）および塩化アンモニウム（0.07 g、1.27 mmol）を加えた。混合物を周辺温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル（R）－3－（（5－カルバモイル－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た（0.1 g、粗生成物）：MS（ES）m/z 394.1（M+H）。

30

40

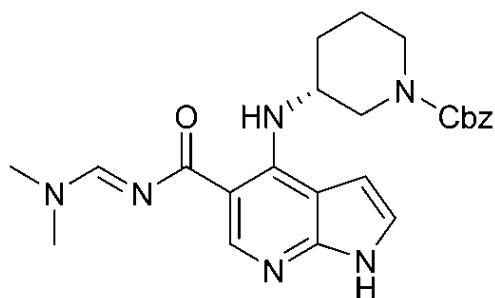
【0267】

ステップ2：ベンジル（R，E）－3－（（5－（（ジメチルアミノ）メチレン）カルバモイル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製

【0268】

50

【化 7 9】



10

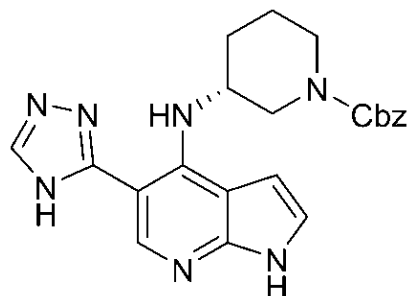
ベンジル (R) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (5 m L) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 3 m L) 攪拌溶液を、90℃で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ベンジル (R, E) - 3 - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチレン) カルバモイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0 . 2 5 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 4 4 8 . 9 (M + H) 。

【 0 2 6 9 】

ステップ 3 : ベンジル (R) - 3 - ((5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【化 8 0】



30

ベンジル (R, E) - 3 - ((5 - ((ジメチルアミノ) メチレン) カルバモイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 5 g 、 0 . 5 5 m m o l) およびヒドラジン水和物 (1 . 2 m L) の酢酸 (2 . 5 m L) 中攪拌溶液を、90℃で攪拌した。3時間後、反応物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製して、ベンジル (R) - 3 - ((5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0 . 2 5 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 4 1 7 . 9 (M + H) 。

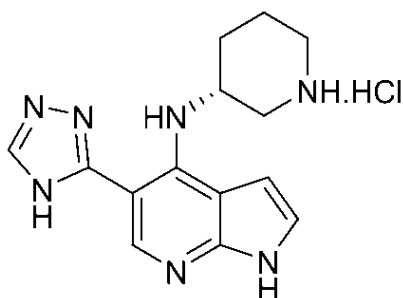
40

【 0 2 7 0 】

ステップ 4 : (R) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン塩酸塩の調製

50

【化 8 1】



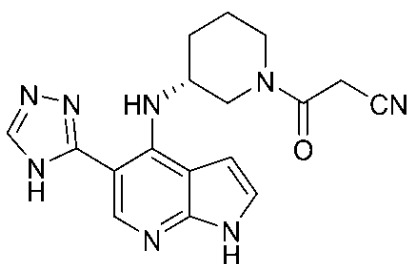
10

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン塩酸塩を実施例6、ステップ5に記載されている方法で調製し、これによりオフホワイト色の固体を得た(0.15g、98%収率)：MS(ES) m/z 284.0 (M+H)⁺。

【0271】

ステップ5：(R)-3-(3-((5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化 8 2】



20

(R)-3-(3-((5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを実施例9、ステップ5に記載されている方法で調製して、オフホワイト色の固体を得た(0.09g、7.5%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 14.13 (br s, 1H), 11.49 (br s, 1H), 9.2 (br s, 1H), 8.58-8.61 (br s, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.96-4.12 (m, 3H), 3.32-3.69 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.53-1.76 (m, 3H), 1.21 (s, 1H); MS(ES) m/z 351.2 (M+H).

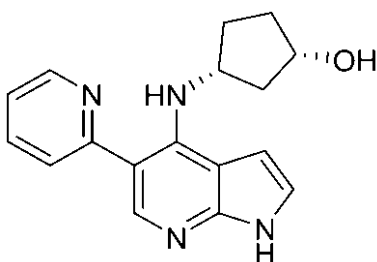
30

【0272】

(実施例12)

(1S, 3R)-3-(3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール)の調製

【化 8 3】



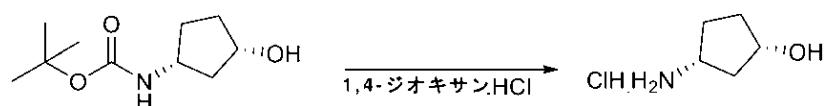
40

(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩を以下の方法で調製した。

50

【0273】

【化84】



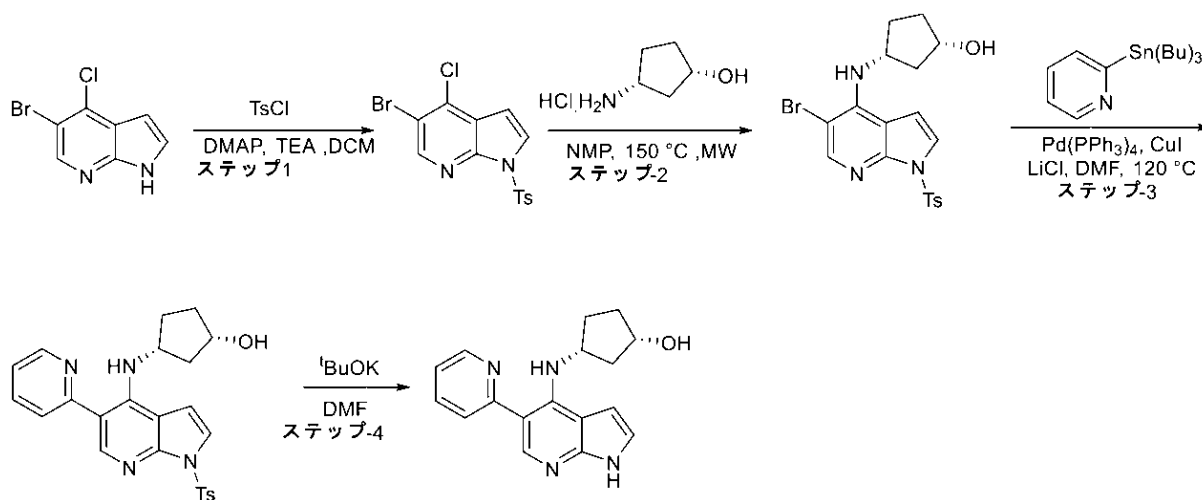
tert-ブチル((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)カルバメート(0.5g、2.48mmol)の1,4-ジオキサン(1mL)中溶液を1,4-ジオキサン中(4M)塩酸(hydrochloride acid)(2.5mL)で処理し、窒素雰囲気下、周辺温度で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た(0.25g、粗生成物)：MS(ES)m/z 102.1(M+H)。

10

【0274】

スキーム15：(1S, 3R)-3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの調製

【化85】



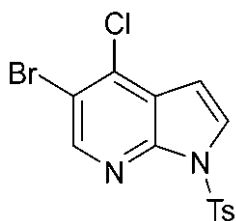
20

30

ステップ1：5-ブromo-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

【0275】

【化86】



40

5-ブromo-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(5g、21.7mmol)のジクロロメタン(dichloromethane)(40mL)中溶液に、4-ジメチルアミノピリジン(0.26g、2.17mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド(p-toulenesulfonyl chloride)(5.3g、28.2mmol)およびトリエチルアミン(4.3g、43.4mmol)を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブ

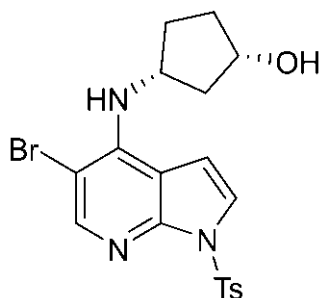
50

ロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをオフホワイト色の固体として得た(7 g、96%収率): MS (ES) m/z 384.7 (M+H)。

【0276】

ステップ2: (1S, 3R)-3-((5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール調製

【化87】



10

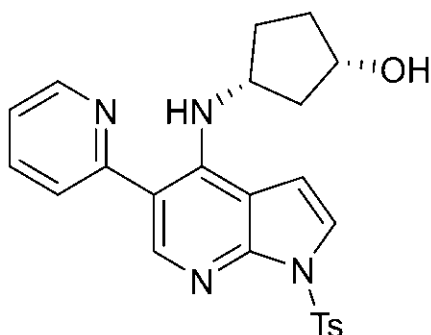
5-ブロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.1 g、0.260 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(0.6 mL)中攪拌溶液に、(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩(0.03 g、0.33 mmol)およびトリエチルアミン(0.1 mL)を加え、混合物を150℃で2.5時間マイクロ波照射に供した。反応物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(1S, 3R)-3-((5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールを無色の油状物質として得た(0.15 g、粗生成物): MS (ES) m/z 449.0 (M+H)。

20

【0277】

ステップ3: (1S, 3R)-3-((5-((ピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール)の調製

【化88】



30

(1S, 3R)-3-((5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール(0.3 g、0.66 mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(0.32 g、0.86 mmol)、塩化リチウム(0.002 g、0.06 mmol)、ヨウ化銅(0.01 g、0.06 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)白金(0)(0.03 g、0.033 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL)中混合物を、窒素を用いて5分間脱気した。反応混合物を封管内で、120℃で2時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、セライトを介して濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(1S, 3R

40

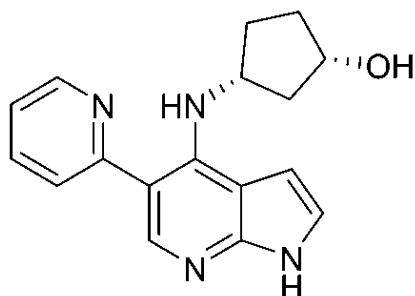
50

)-3-(5-(ピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールをオフホワイト色の固体として得た(0.17g、56%収率):MS(ES)m/z449.3(M+H)。

【0278】

ステップ4:(1S,3R)-3-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの調製

【化89】



10

(1S,3R)-3-(5-(ピリジン-2-イル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール(0.17g、0.38mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(1.5mL)中溶液に、カリウムtert-ブトキシド(0.09g、0.83mmol)を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(1S,3R)-3-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールをオフホワイト色の固体として得た(0.02g、10%収率):¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.28 (br s, 1H), 9.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.81-7.82 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 1H), 1.22 (s, 1H); MS(ES)m/z295.0(M+H)。

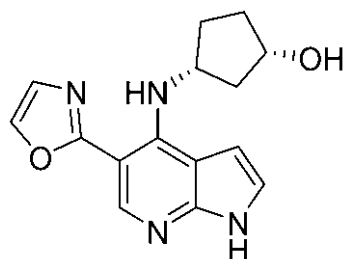
20

30

【0279】

実施例13:(1S,3R)-3-(5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの調製

【化90】



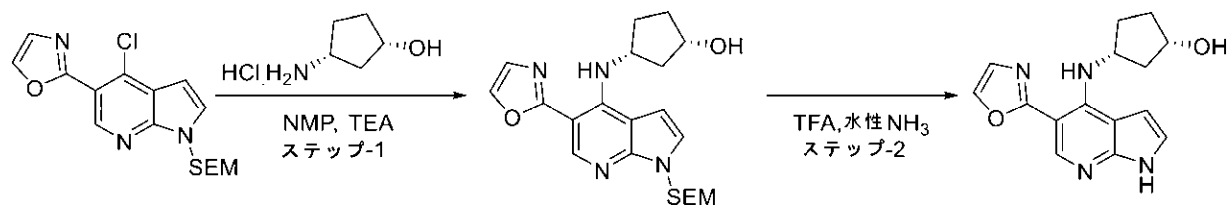
40

スキーム16:(1S,3R)-3-(5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの調製

【0280】

50

【化 9 1】

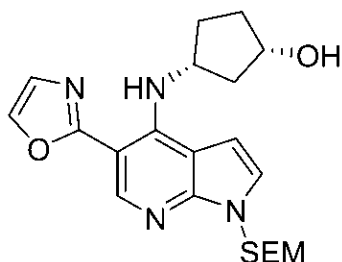


ステップ 1：(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール

10

【0281】

【化 9 2】



20

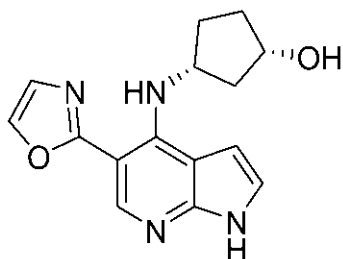
2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール(0.2g、0.573mmol、実施例5、ステップ1に記載されている方法で調製)のN-メチル-2-ピロリドン(0.5mL)中攪拌溶液に、(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩(0.09g、0.86mmol)およびトリエチルアミン(0.1mL)を加え、混合物を140℃で6時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールを無色の油状物質として得た(0.19g、80%収率)：MS(ES)m/z415.0(M+H)。

30

【0282】

ステップ 2：(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールの調製

【化 9 3】



40

(1S, 3R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オール(0.19g、0.46mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(2mL：2mL)中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をジオキサン：アンモニア水(5mL：5mL)に溶解し、混合物を周

50

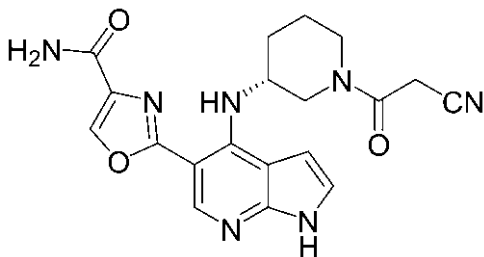
辺温度で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(1*S*, 3*R*)-3-(5-(オキサゾール-2-イル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-オールをオフホワイト色の固体として得た(0.06 g、50%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.52 (br s, 1H), 9.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.65-4.66 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.66-1.81 (m, 3H), 1.48-1.53 (m, 1H); MS (ES) m/z 285.3 ($M+H$).

【0283】

(実施例14)

(*R*)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

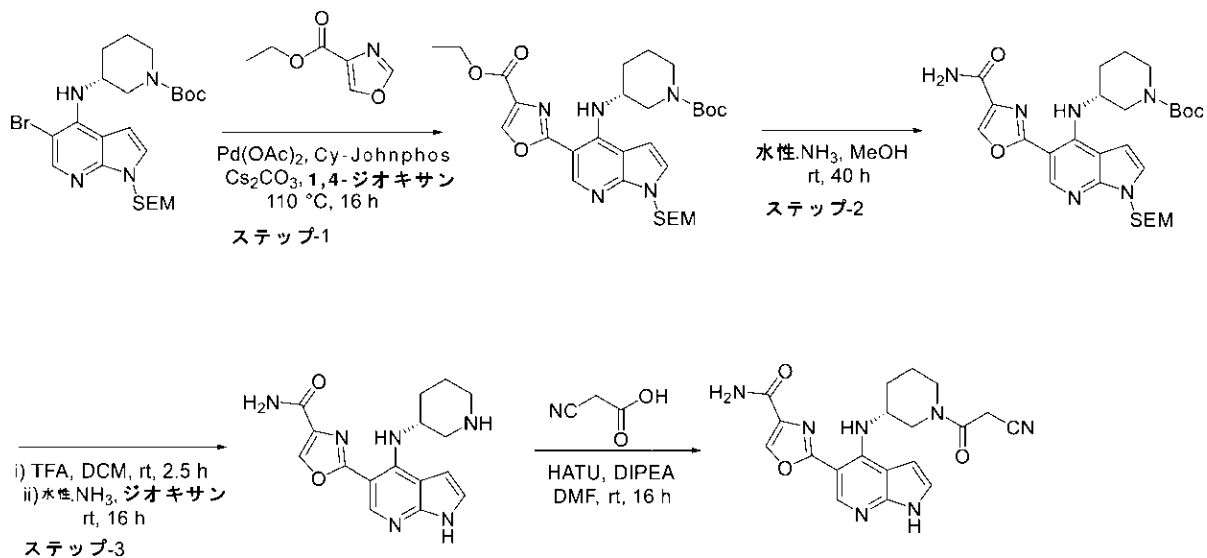
【化94】



スキーム17: (*R*)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0284】

【化95】



ステップ1: エチル(*R*)-2-(4-(1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレートの調製

【0285】

10

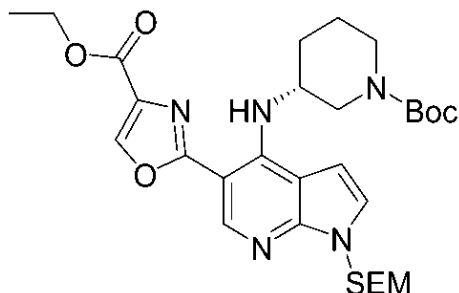
20

30

40

50

【化 9 6】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 8 g 、 1 . 5 2 2 m m o l 、 スキーム 1 、 ステップ 5 に記載されている方法で調製) の 1 , 4 - ジオキサソ (8 m L) 中攪拌溶液に、エチルオキサゾール - 4 - カルボキシレート (0 . 0 3 g 、 1 . 8 3 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 9 9 g 、 3 . 0 4 4 m m o l) を室温に加え、窒素を用いて溶液を 1 5 分間脱気した。酢酸パラジウム (0 . 0 1 7 g 、 0 . 0 7 6 1 m m o l) および Cy J o h n p h o s (0 . 0 5 3 g 、 0 . 1 5 2 2 m m o l) を加え、生成した混合物を封管内で、110℃に 1 6 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレートを黄色の固体として得た (0 . 3 5 g 、 3 9 % 収率) : M S (E S) m / z 5 8 5 . 9 (M + H)

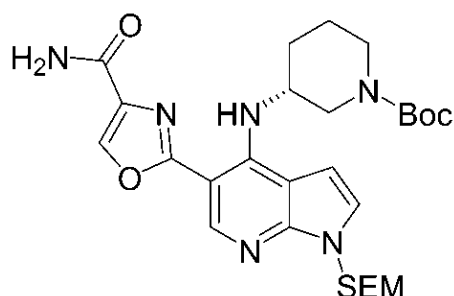
20

【 0 2 8 6 】

ステップ 2 : tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - カルバモイルオキサゾール - 2 - イル)) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 0 2 8 7 】

【化 9 7】



40

エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) - エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキシレート (0 . 3 5 g 、 0 . 5 9 7 m m o l) および 2 3 % アンモニア水 (1 6 m L) のメタノール (5 m L) 中溶液を、封管内で 4 0 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水性の部分を経クロロメタンで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - カルバモイルオキサゾール - 2 - イル)) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄

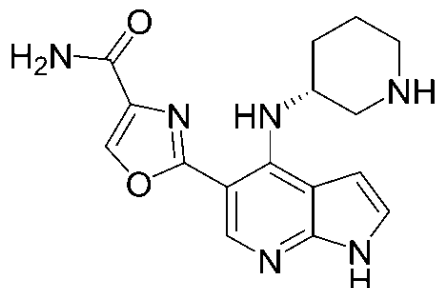
50

色の固体として得た (0.12 g、36% 収率) : MS (ES) m/z 556.9 (M+H)。

【0288】

ステップ3 : (R)-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【化98】



10

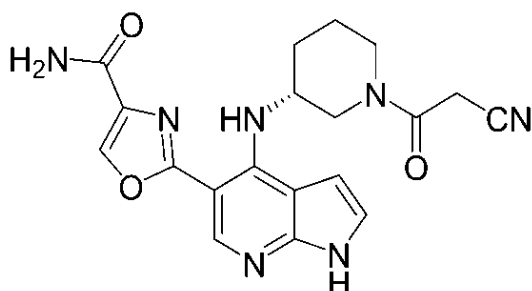
(R)-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドを実施例1、ステップ7に記載されている方法で調製して、表題化合物を得た (0.1 g 粗生成物) : MS (ES) m/z 327.0 (M+H)。

【0289】

ステップ4 : (R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0290】

【化99】



30

(R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドを実施例9、ステップ5に記載されている方法で調製して、薄茶色の固体を得た (0.01 g、13% 収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52-8.53 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.14-4.29 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.77-3.94 (m, 2H), 3.52 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.00-3.25 (m, 1H), 2.08 (bs, 1H), 1.85 (bs, 2H), 1.50-1.70 (m, 1H); MS (ES) m/z 394.1 (M+H).

40

分析用条件 :

カラム : X Bridge C18 (250 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ m)

移動相 (A) : 水中0.1%アンモニア

移動相 (B) : ACN

流速 : 1.0 mL/分

Bの組成物 : 0/10, 12/60, 25/90, 27/10, 30/10

【0291】

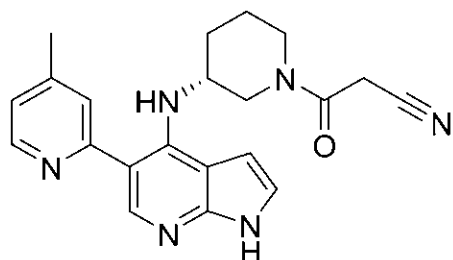
(実施例15)

50

(R)-3-(3-((5-(4-methylpiperidin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]piperidin-4-yl)amino)propanenitrile) (0.292 g, 1.00 mmol)

[0292]

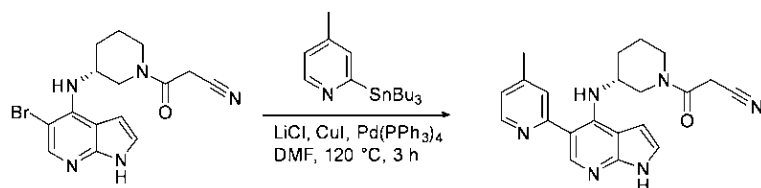
[化100]



10

スキーム18: (R)-3-(3-((5-(4-methylpiperidin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]piperidin-4-yl)amino)propanenitrile) (0.292 g, 1.00 mmol)

[化101]



20

(R)-3-(3-((5-bromo-1H-pyrido[2,3-b]piperidin-4-yl)amino)propanenitrile) (0.2 g, 0.55 mmol, Scheme 23, Step 4) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5 mL) and lithium chloride (0.048 g, 1.1 mmol), 4-methyl-2-(tributylstannyl)pyridine (0.25 g, 0.66 mmol), copper(I) iodide (0.011 g, 0.05 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)platinum(0) (0.03 g, 0.02 mmol) were added. The mixture was stirred under nitrogen atmosphere in a sealed tube at 120 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with diethyl ether and water, the organic layer was separated, washed with brine, dried with anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by reverse-phase chromatography to give (R)-3-(3-((5-(4-methylpiperidin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]piperidin-4-yl)amino)propanenitrile) as a white solid (0.02 g, 8% yield): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42-11.37 (m, 1H), 10.13-10.02 (m, 1H), 8.42-8.32 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 3H), 3.73-3.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.69-1.52 (s, 3H); MS (ES) m/z 375.1 (M+H). HPLC purity: 99.38%.

30

Analysis conditions:

Column: Inertsil ODS3V (150 mm × 4.6 mm × 5 μm)

Mobile phase (A): water 0.1% ammonia

Mobile phase (B): ACN

Flow rate: 1.0 mL/min

[0293]

(Example 16)

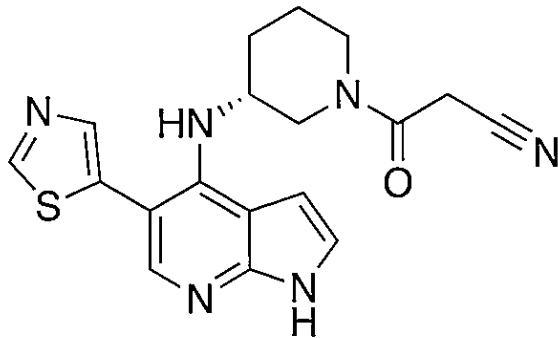
(R)-3-(3-((5-(4-methylpiperidin-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]piperidin-4-yl)amino)propanenitrile) (0.292 g, 1.00 mmol)

製

50

【 0 2 9 4 】

【 化 1 0 2 】



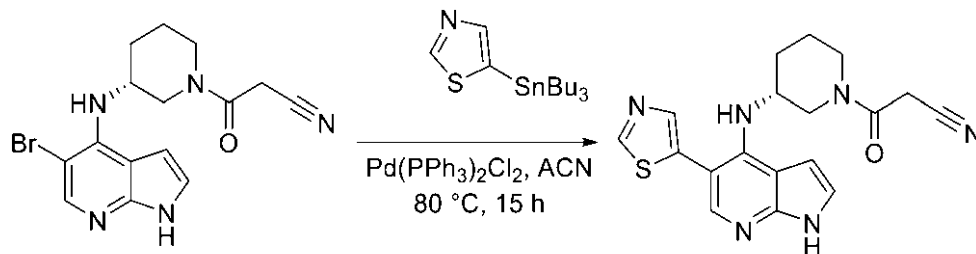
10

スキーム 19：(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【 0 2 9 5 】

【 化 1 0 3 】

20



実施例-16

30

(R)-3-(3-((5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.2 g、0.55 mmol、スキーム 23、ステップ 4 に記載されているような方法で調製した)、5-(トリブチルスタニル)チアゾール(0.24 g、0.66 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.09 g、0.027 mmol)のアセトニトリル(5 mL)中溶液を、封管内で、80 °C に 15 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(チアゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.04 g、22%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 11.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.82-3.99 (m, 3H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.40-1.65 (m, 3H), 1.29-1.30 (m, 1H); MS (ES) m/z 367.2 (M+1).

【 0 2 9 6 】

(実施例 17)

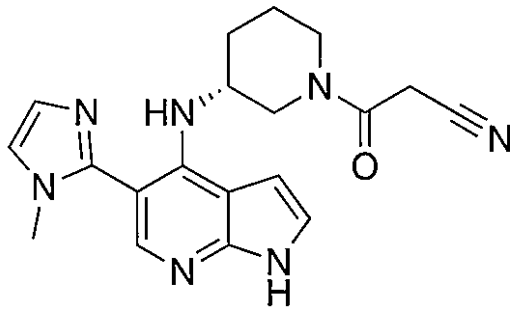
(R)-3-(3-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソ

50

プロパンニトリルの調製

【0297】

【化104】

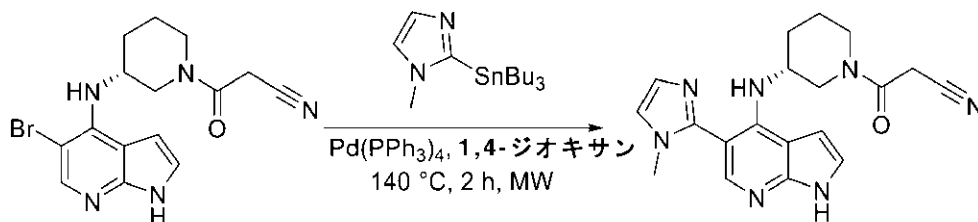


10

スキーム20：(R)-3-(3-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

【0298】

【化105】



20

実施例 -17

(R)-3-(3-((5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (0.3 g、0.82 mmol、スキーム23、ステップ4に記載されているような方法で調製)、1-メチル-2-(トリブチルスタニル)-1H-イミダゾール (0.46 g、1.24 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.09 g、0.08 mmol) の1,4-ジオキサン(4 mL)中溶液を、140 °Cで2時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、(R)-3-(3-((5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.04 g、15%収率)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C) δ 11.41 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 4.85-4.99 (m, 2H), 3.79-4.20 (m, 5H), 2.68-3.07 (m, 3H), 1.91 (bs, 2H), 1.49-1.56 (m, 3H); MS (ES) m/z 364.1 (M+1).

30

40

【0299】

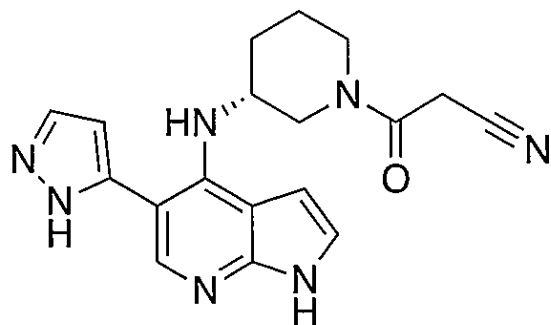
(実施例18)

(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0300】

50

【化 1 0 6】

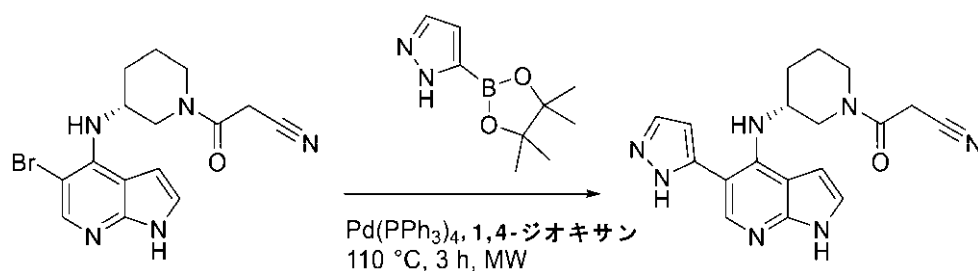


10

スキーム 21：(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0301】

【化 1 0 7】



20

(R)-3-(3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.2 g、0.55 mmol、に記載されているような方法で調製したスキーム 23、ステップ 4)、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)-1H-ピラゾール(0.16 g、0.83 mmol)、炭酸ナトリウム(0.17 g、1.65 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.032 g、0.03 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)／水(1 mL)中混合物を100 °Cで3時間マイクロ波照射に供した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール／ジクロロメタン)で精製して、(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.045 g、15%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 70 °Cで) δ 12.67 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.81-4.09 (m, 3H), 3.51 (br s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.11 (br s, 1H), 1.61-1.81 (m, 3H); MS (ES) m/z 350.3 (M+1).

30

40

【0302】

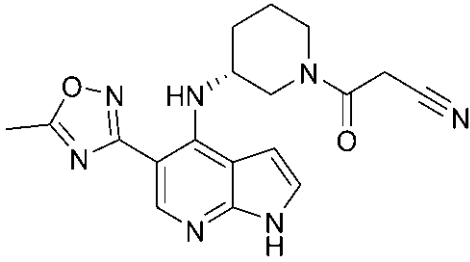
(実施例 19)

(R)-3-(3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0303】

50

【化 1 0 8】

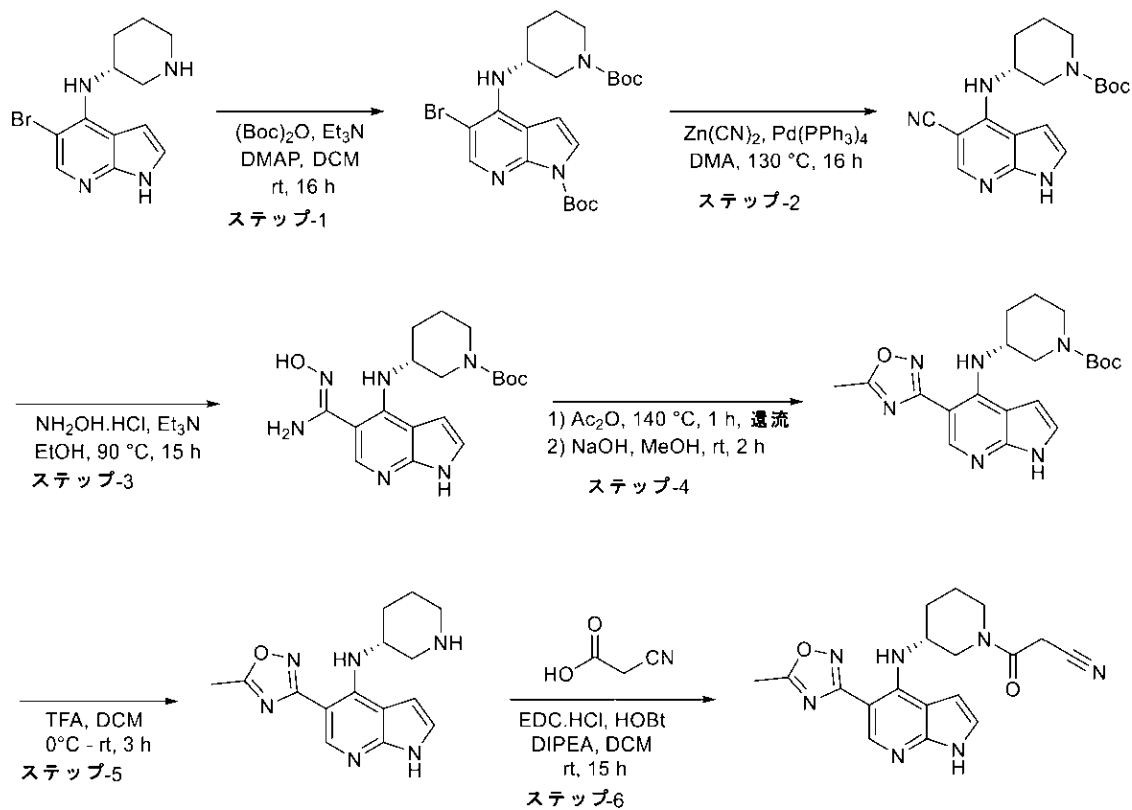


スキーム 22：(R)-3-(3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

10

【0304】

【化 1 0 9】



20

30

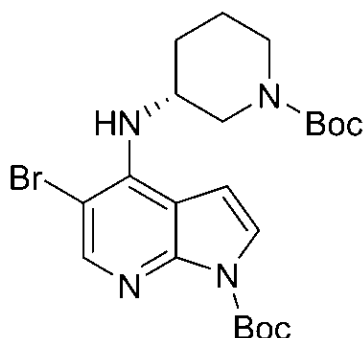
ステップ 1：tert-ブチル (R)-5-ブromo-4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0305】

50

【化 1 1 0】



10

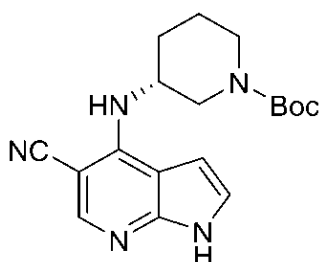
(R)-5-ブロモ-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(粗生成物)(5.0 g、17.0 mmol、スキーム23、ステップ3に記載されているような方法で調製)のジクロロメタン(70 mL)中溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.9 mL、17.0 mmol)、トリエチルアミン(4.7 mL、34 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.02 g、0.17 mmol)を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(R)-5-ブromo-4-((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylateをオフホワイト色の固体として得た(1.2 g、14%収率): MS (ES) m/z 496.8 (M+2)。

20

【0306】

ステップ2: tert-ブチル(R)-3-((5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 1 1 1】



30

tert-ブチル(R)-5-ブromo-4-((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylate(1.5 g、3.02 mmol)、シアン化亜鉛(0.53 g、4.54 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.87 g、0.75 mmol)のジメチルアセトアミド(15 mL)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下、封管内で、130℃で16時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た(0.7 g、粗生成物): MS (ES) m/z 342.2 (M+H)。

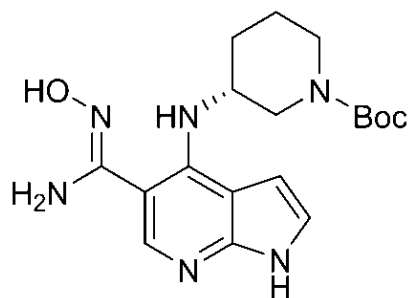
40

【0307】

ステップ3: tert-ブチル(R,Z)-3-((5-(N'-ヒドロキシカルバミイミドイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 1 1 2】



10

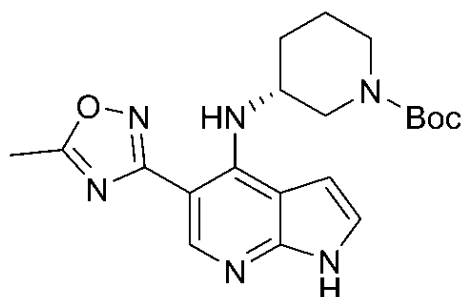
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 g 、 0 . 5 8 m m o l) 、ヒドロキシカルバミド塩酸塩 (0 . 0 6 g 、 0 . 8 8 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 1 6 m L 、 1 . 1 7 m m o l) のエタノール (5 m L) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下、90℃で15時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R, Z) - 3 - ((5 - (N' - ヒドロキシカルバミドイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを粘性の固体として得た (0 . 2 1 g 、 9 5 % 収率) : M S (E S) m / z 3 7 5 . 2 (M + 1) 。

20

【0308】

ステップ4: tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【化 1 1 3】



30

tert-ブチル (R, Z) - 3 - ((5 - (N' - ヒドロキシカルバミドイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) の無水酢酸 (2 m L) 中溶液を、140℃で45分間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、アンモニア水を使用して中和し、ジクロロメタンで抽出した (3 0 m L) 。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗原料の塊をメタノール (4 m L) に溶解し、3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 m L) を加え、次いで溶液を周辺温度で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、揮発物を除去した；残渣をジクロロメタンに溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0 . 1 2 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 3 9 9 . 0 (M + H) 。

40

【0309】

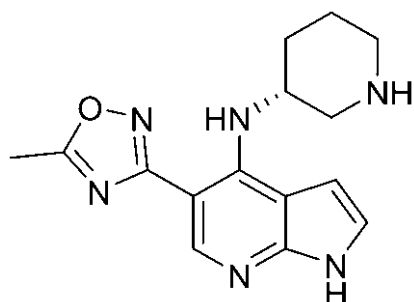
ステップ5: (R) - 5 - (5 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調

50

製

【0310】

【化114】



10

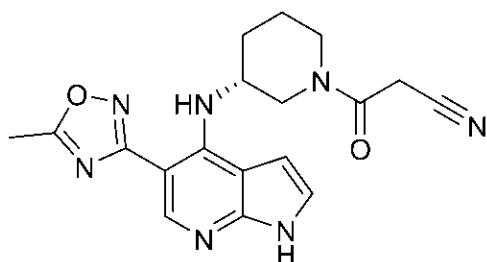
tert-ブチル(R)-3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.12g、0.3mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(3mL：0.5mL)中溶液を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、揮発物を除去し、アンモニア水を使用することにより中和し、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンをオフホワイト色の固体として得た(0.1g、粗生成物)：MS(ES)m/z 299.0(M+1)。

20

【0311】

ステップ5：(R)-3-(3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化115】



30

(R)-3-(3-((5-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを実施例1、ステップ8に記載されている方法で調製して、オフホワイト色の固体を得た(0.01g、9%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 60°Cで) δ 11.64(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.49-7.57(m, 1H), 7.25(s, 1H), 6.70(s, 1H), 4.21(br s, 1H), 4.03-4.12(m, 2H), 3.66-3.84(m, 1H), 3.42-3.53(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.06(br s, 2H), 1.65-1.73(m, 3H); MS(ES)m/z 366.1(M+H).

40

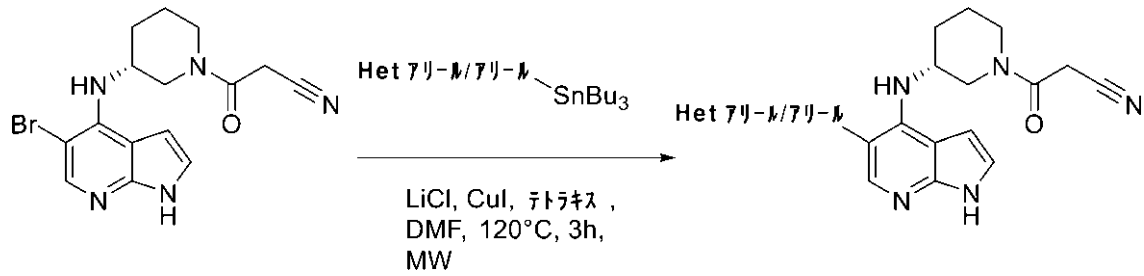
【0312】

(実施例20)～(実施例25)

5-アリアル置換ピロロピリジンの調製

50

【化 1 1 6】

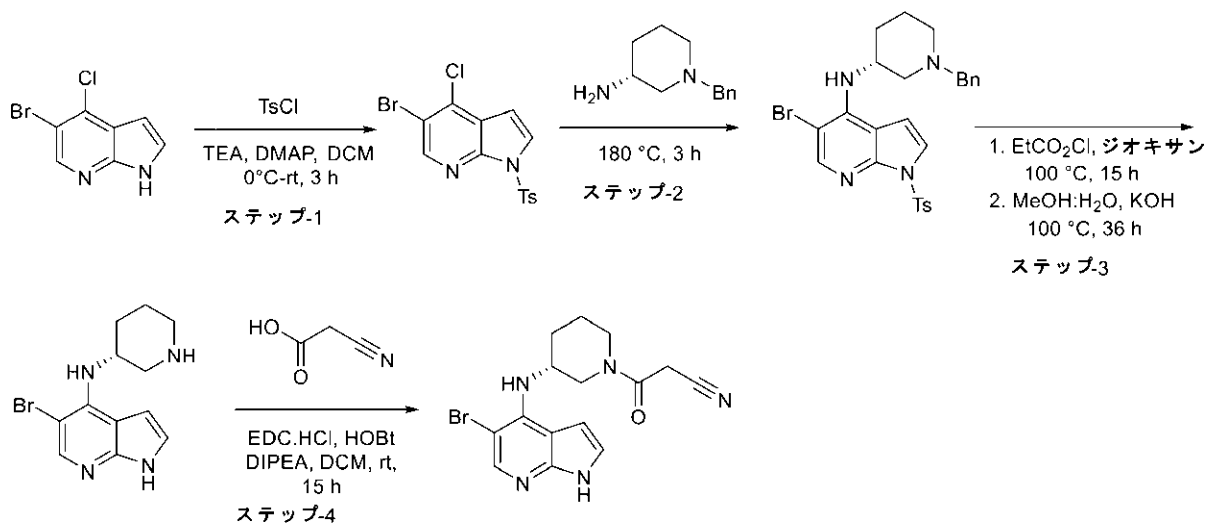


10

スキーム 23 : (R) - 3 - (3 - ((5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【0 3 1 3】

【化 1 1 7】



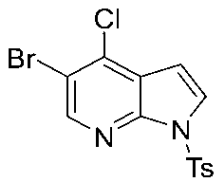
20

30

ステップ 1 : 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジンの調製

【0 3 1 4】

【化 1 1 8】



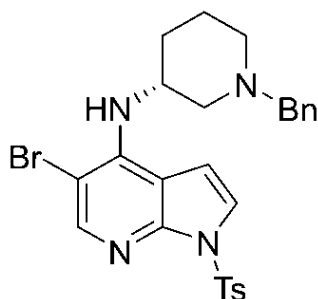
40

5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (15 g、65.0 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (18.2 mL、130 mmol)、p - トルエンスルホニルクロリド (18.5 g、97 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.79 g、6.0 mmol) を 0°C で加えた。溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を n - ペンタンで粉碎し、乾燥させて、5 - ブロモ - 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジンをオフホワイト色の固体として得た (23.0 g、92% 収率) : MS (ES) m/z 386.7 (M + 2)。

【0 3 1 5】

50

ステップ2：(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製
【化119】

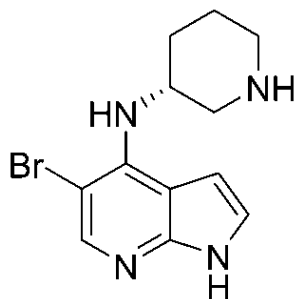


10

5-ブロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(10.0 g、25.0 mmol)および(R)-1-ベンジルピペリジン-3-アミン(9.88 g、52 mmol)の混合物を、封管内で、180℃に3時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを薄黄色の粘着性の固体として得た(9.1 g、66%収率)：MS(ES)m/z 541.1(M+2)。

20

【0316】
ステップ3：(R)-5-ブロモ-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製
【化120】



30

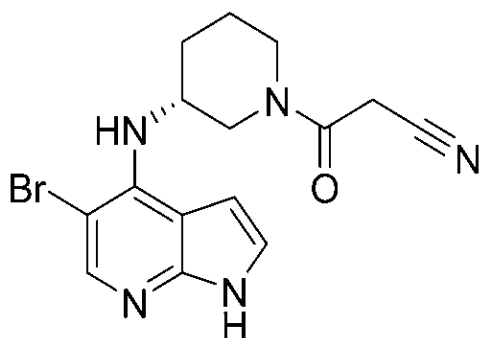
(R)-N-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(10.0 g、18.5 mmol)の1,4-ジオキサン(200 mL)中溶液に、クロロギ酸エチル(2.1 mL、22.6 mmol)を加え、生成した混合物を100℃に加熱した。16時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮した。粗中間体をメタノール：水(150 mL：70 mL)に溶解し、水酸化カリウム(20.75 g、370 mmol)を加え、混合物を90℃で16時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-5-ブロモ-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを褐色の油状物質として得た(8.4 g、粗生成物)：MS(ES)m/z 297.0(M+2)。

40

【0317】
ステップ4：(R)-3-(3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

50

【化 1 2 1】



10

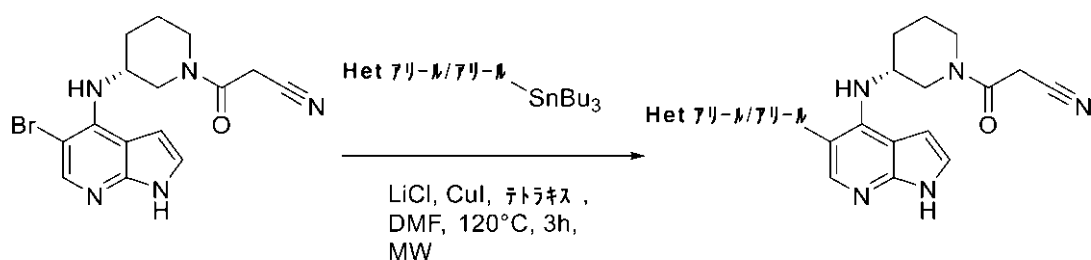
(R) - 5 - ブロモ - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (8.4 g、28.4 mmol) のジクロロメタン (150 mL) 中溶液に、シアノ酢酸 (4.84 g、56.9 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (10.94 g、56.9 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (7.68 g、56.9 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (14.7 mL、85.4 mmol) を加えた。反応混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (150 mL) で希釈し、水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5% メタノール / ジクロロメタン) で精製して、(R) - 3 - (3 - ((5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (2.8 g、27% 収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 60°C) δ 11.37 (b, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.80-4.10 (m, 4H), 3.52-3.54 (m, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.51-1.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 364.2 ($M+2$).

20

【0 3 1 8】

クロスカップリング反応に対する一般的手順

【化 1 2 2】



30

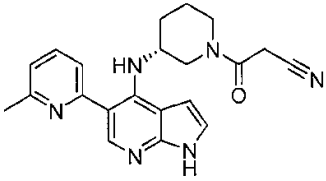
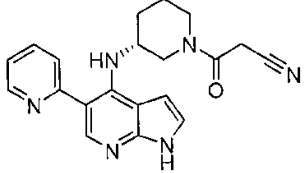
(R) - 3 - (3 - ((5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル (1.0 当量)、アリール / ヘテロアリール (トリブチルまたはスタンニル) (1.2 当量)、塩化リチウム (2.0 当量)、ヨウ化銅 (0.1 当量) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中混合物を、アルゴン雰囲気下で 120°C に 3 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5% メタノール / ジクロロメタン) で精製して、表 2 に示されている所望の生成物を得た。

40

【0 3 1 9】

50

表 2 以下の化合物を上記に記載されている方法で調製した：

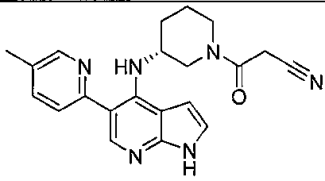
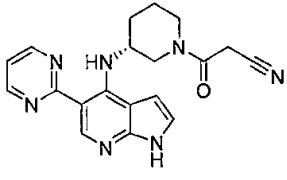
実施例 番号	構造	IUPAC 名称	分析用データ
20		(R)-3-(3-((5-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 70 ° C で) δ 11.21 (br s, 1H), 9.96-10.07 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.28-4.43 (m, 1H), 3.90-4.15 (m, 1H), 3.62-3.88 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.55-1.82 (m, 3H); MS (ES) m/z 375.1 (M+H).
21		(R)-3-オキソ-3-(3-((5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ペリジン-1-イル)プロパンニトリル	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 70 ° C で) δ 11.2 (bs, 1H), 9.82-9.98 (m, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.17-4.38 (m, 1H), 3.97 (bs, 3H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.20-3.69 (m, 2H), 2.00 (bs, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H); MS

10

20

30

40

			(ES) m/z 361.3 (M+).
22		(R)-3-((5-(5- メチルピリ ジン-2-イル)- 1H-ピロロ[2,3- b]ピリジン-4- イル)アミノ)ピ ペリジン-1-イ ル)-3-オキシプ ロパンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ 70 °C で) 11.24 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.38-8.39 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.12-4.25 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 3H); MS (ES) m/z 375.3 (M+H).
23		(R)-3-オキシ 3-((5-(ピリ ミジン-2-イ ル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジ ン-4-イル)アミ ノ)ピペリジン -1-イル)プロパ ンニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ 70 °C で) 11.23 (s, 1H), 10.27-10.29 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.64 - 6.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.51 (m, 1H), 4.10-4.36 (m, 1H), 3.91-4.10 (m, 2H), 3.58-3.80 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 1H), 1.58 (s, 2H).

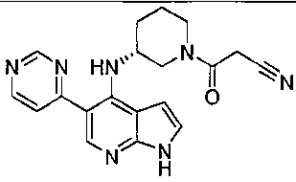
10

20

30

40

50

			1.33 (s, 1H); MS (ES) m/z 362.3 (M+H).
24		(R)-3-オキソ- 3-(3-((5-(ピリ ミジン-4-イ ル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジ ン-4-イル)アミ ノ)プロパン ニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆ 70 ° Cで) 11.42 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65- 8.57 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.24- 4.43 (m, 1H), 3.9-4.02 (m, 1H), 3.52-3.71 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.68- 1.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 362.0 (M+H).

10

20

【0320】

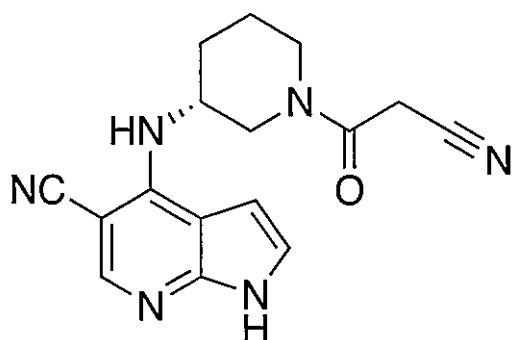
(実施例25)

(R)-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-
ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリルの調製

30

【0321】

【化123】

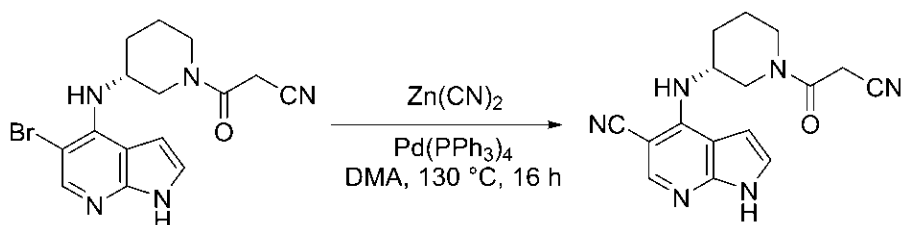


40

スキーム24: (R)-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)ア
ミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリルの調製

50

【化 1 2 4】



(R)-3-(3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.2 g、0.55 mmol、スキーム23、ステップ4に記載されている方法で調製)、シアン化亜鉛(0.01 mg、0.83 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.16 g、0.14 mmol)のジメチルホルムアミド(5 mL)中懸濁液を、アルゴン雰囲気下、封管内で、130 °Cで16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.04 g、26%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 70 °C) 11.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.21-6.66 (m, 1H), 4.05-4.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.53 - 3.91 (m, 1H), 2.85-3.02 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 3H); MS (ES) m/z 309.2 (M+H). HPLC純度：99.58% 分取HPLC条件：

カラム：Kinetex C18 (100 mm × 4.6 mm × 2.6 μm)

移動相A：水中0.1% TFA

移動相B：ACN

流速：0.75 mL / 分

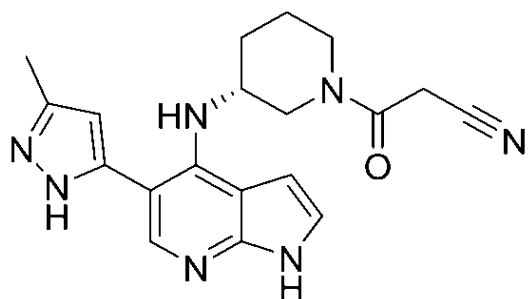
【0322】

(実施例26)

(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0323】

【化 1 2 5】



スキーム25：(R)-3-(3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0324】

10

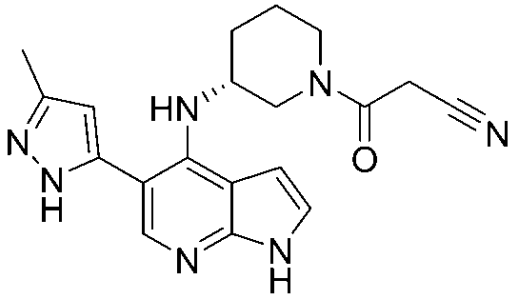
20

30

40

50

【化 1 2 8】



10

3-((3R)-3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル(0.2g、0.44mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.15g、0.89mmol)のメタノール(5mL)中攪拌溶液を、60℃で12時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-((3-((5-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.01g、6%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.24-8.27 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 6.47-6.50 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.89-4.11 (m, 2H), 3.49-3.69 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.05-2.10 (m, 1H); MS (ES) m/z 364.1 (M⁺).

20

分析用条件：流速：0.3mL/分

カラム：BEH C18 (100mm×2.1mm×1.7μm)

移動相(A)：水中0.1%ギ酸

移動相(B)：ACN

【0328】

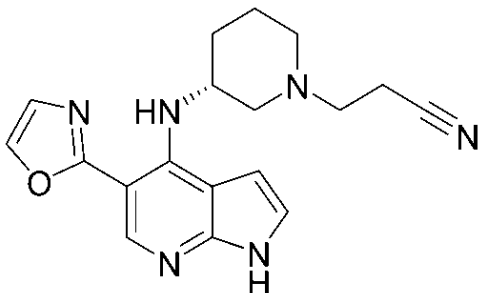
(実施例27)

(R)-3-((3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

30

【0329】

【化 1 2 9】



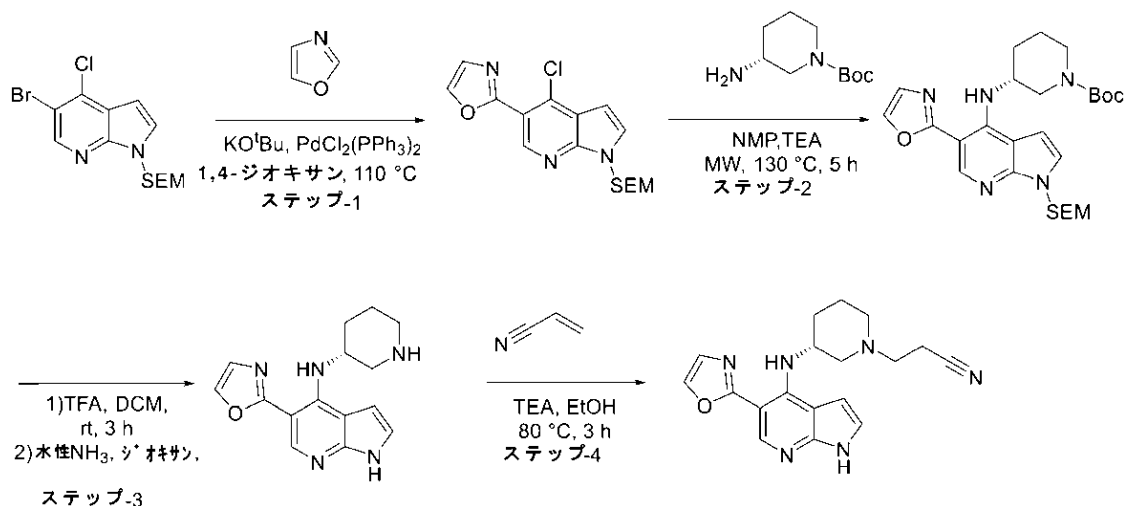
40

スキーム26：(R)-3-((3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0330】

50

【化 1 3 0】



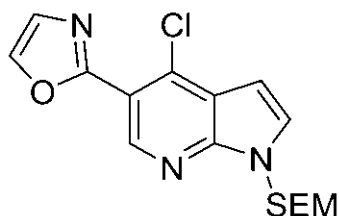
10

ステップ 1：2-（4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾールの調製

【0 3 3 1】

【化 1 3 1】

20



5-ブロモ-4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（2.00 g、5.54 mmol）、オキサゾール（0.68 g、9.97 mmol）、カリウム *tert*-ブトキシド（1.24 g、11.1 mmol）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（0.19 g、0.27 mmol）の1,4-ジオキサン（20 mL）中混合物を、窒素下、封管内で、110 °Cで加熱した。5時間後、反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（10%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-（4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾールをオフホワイト色の固体として得た（0.43 g、22%収率）：MS（ES）*m/z* 349.9（M+H）。

30

【0 3 3 2】

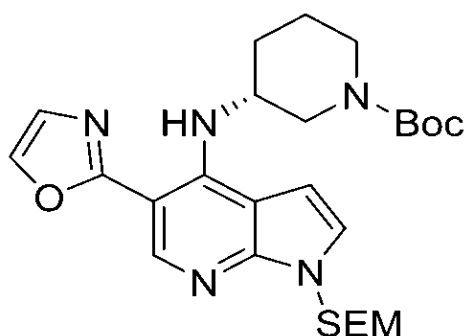
40

ステップ 2：*tert*-ブチル（R）-3-（（5-（オキサゾール-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0 3 3 3】

50

【化 1 3 2】



10

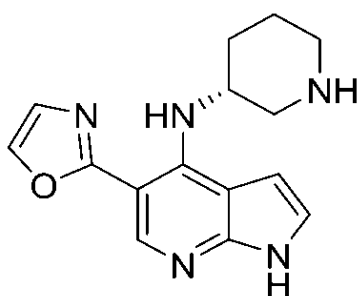
2-((4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール(0.43 g、1.28 mmol)、トリエチルアミン(0.03 mL、0.24 mmol)およびtert-ブチル(R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.46 g、2.32 mmol)のN-メチルピロリドン(4 mL)中攪拌溶液を、130℃で5時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)使用して、粗材料を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た(0.35 g、53%収率)：MS(ES)m/z 514.0(M+H)。

20

【0334】

ステップ3：(R)-5-(オキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【化 1 3 3】



30

tert-ブチル(R)-3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.12 g、0.23 mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(3 mL：3 mL)中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(3 mL：3 mL、水中23%)に溶解し、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-5-(オキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンをオフホワイト色の固体として得た(0.05 g、粗生成物)：MS(ES)m/z 284.2(M+H)。

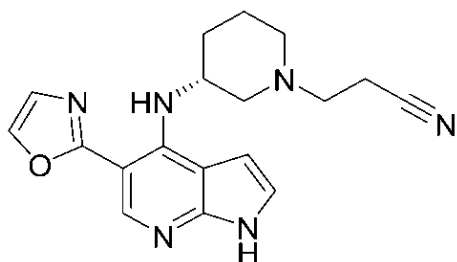
40

【0335】

ステップ4：(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

50

【化 1 3 4】



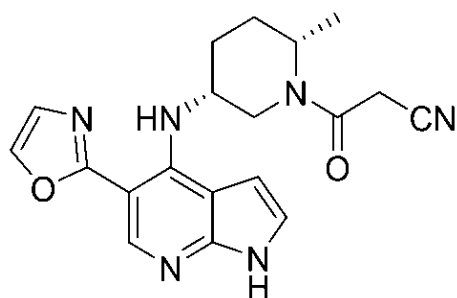
(R)-5-(オキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.05 g、0.17 mmol)のエタノール(3 mL)中攪拌溶液に、アクリロニトリル(0.09 g、1.7 mmol)を加え、これに続いてトリメチルアミン(0.05 mL、0.34 mmol)を加え、溶液を80℃で3時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタン)を使用して、粗材料を精製して、(R)-3-(3-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.03 g、45%収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.14-4.27 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 3H), 1.21 (s, 2H); MS (ES) m/z 337.2 (M+H).

【0336】

(実施例28)

3-((2S, 5R)-2-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化 1 3 5】



スキーム27. 3-((2S, 5R)-2-メチル-5-((5-(オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0337】

10

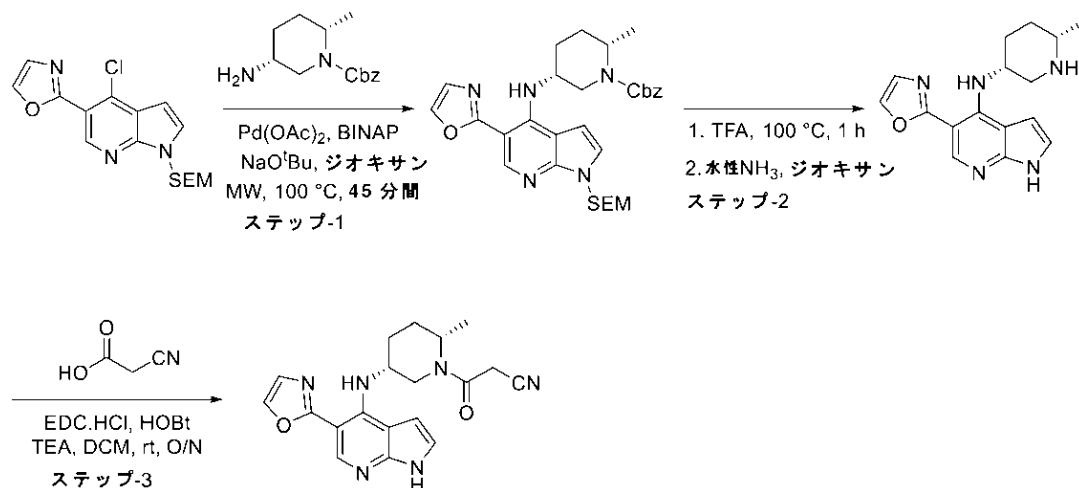
20

30

40

50

【化 1 3 6】



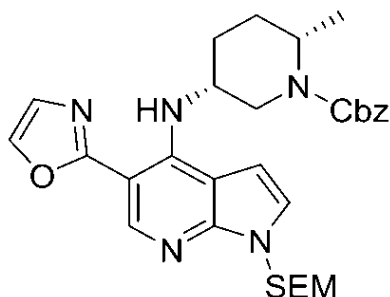
10

ステップ 1：ベンジル（2 S，5 R）－2－メチル－5－（（5－（オキサゾール－2－イル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1 H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートの調製

20

【0 3 3 8】

【化 1 3 7】



30

2－（4－クロロ－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1 H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－5－イル）オキサゾール（0.2 g、0.57 mmol）（実施例 27、ステップ 1 から得た）およびベンジル（2 S，5 R）－5－アミノ－2－メチルピペリジン－1－カルボキシレート（0.21 g、0.85 mmol）の 1，4－ジオキサン（5 mL）中攪拌溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド（0.16 g、1.71 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0.02 g、0.08 mmol）および（R）－（+）－2，2'－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1'－ビナフチル（0.05 g、0.08 mmol）を加え、生成した混合物を、100 °C で 45 分間 MW 照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（40 % 酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、ベンジル（2 S，5 R）－2－メチル－5－（（5－（オキサゾール－2－イル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1 H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレートを無色の粘着性の液体として得た（0.12 g、37 % 収率）；MS（ES）*m/z* 561.9（M+H）。

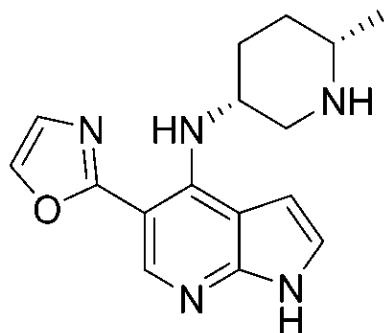
40

【0 3 3 9】

ステップ 2：N－（（3 R，6 S）－6－メチルピペリジン－3－イル）－5－（オキサゾール－2－イル）－1 H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－アミンの調製

50

【化 1 3 8】



10

ベンジル (2S, 5R) - 2 - メチル - 5 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 0 . 3 5 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (2 . 0 m L) 中溶液を、100℃で1時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1, 4 - ジオキサン : アンモニア水 (2 m L : 2 m L) に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N - ((3 R , 6 S) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを薄黄色の粘着性の液体として得た (0 . 1 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 298 . 0 (M + H) 。

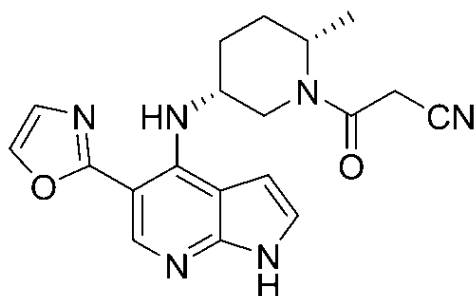
20

【 0 3 4 0 】

ステップ3 : 3 - ((2 S , 5 R) - 2 - メチル - 5 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 3 4 1 】

【化 1 3 9】



30

シアノ酢酸 (0 . 0 3 g 、 0 . 4 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 5 5 g 、 0 . 4 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中溶液に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 1 g 、 0 . 5 1 m m o l) を加え、混合物を周辺温度で5分間攪拌した。この時点でN - ((3 R , 6 S) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 g 、 0 . 3 4 m m o l) を加え、これに続いてN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 8 m L 、 1 . 0 2 m m o l) を加え、次いで、生成した混合物を周辺温度で18時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5 % メタノール / ジクロロメタン) で精製し、逆相クロマトグラフィーでさらに精製して、3 - ((2 S , 5 R) - 2 - メチル - 5 - ((5 - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 4 g 、 3 3 % 収率) : ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ , 70℃でVT) δ 11.43 (br s , 1H) , 8.92 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 8.55

40

50

(s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.93-4.02 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.80-2.12 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.24 (s, 4H); MS (ES) m/z 365.1 (M+H).

分析用条件：流速：0.3 mL / 分

カラム：BEH C18 (50 mm × 2.1 mm × 1.7 μm)

移動相 (A)：水中 0.1 % ギ酸

移動相 (B)：MeCN

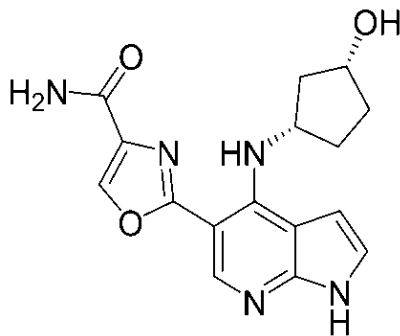
【0342】

(実施例 29)

2-(4-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製 10

【0343】

【化140】

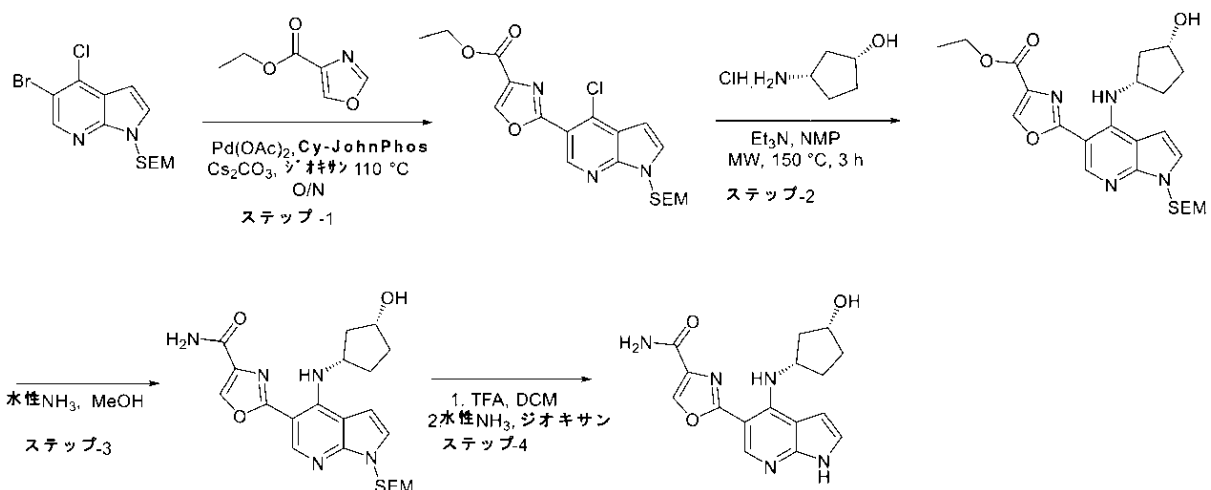


20

スキーム 28. 2-(4-(1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0344】

【化141】



30

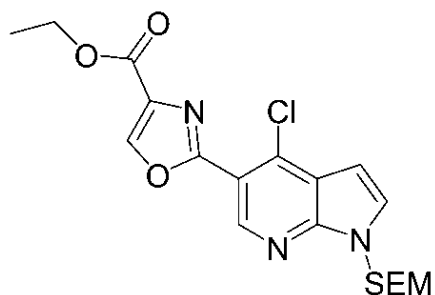
40

ステップ 1：エチル 2-(4-クロロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレートの調製

【0345】

50

【化 1 4 2】



10

5-ブロモ-4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.8 g、2.22 mmol)およびエチルオキサゾール-4-カルボキシレート(0.37 g、2.66 mmol)の1,4-ジオキサン(30 mL)中攪拌溶液に、酢酸パラジウム(0.024 g、0.11 mmol)、Cy Johnphos(0.08 g、0.22 mmol)および炭酸セシウム(1.44 g、4.44 mmol)を加え、混合物を封管内で、110℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、粗生成物を精製して、エチル2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレートを褐色の液体として得た(0.41 g、44%収率): MS(ES) m/z 421.9 (M+H)。

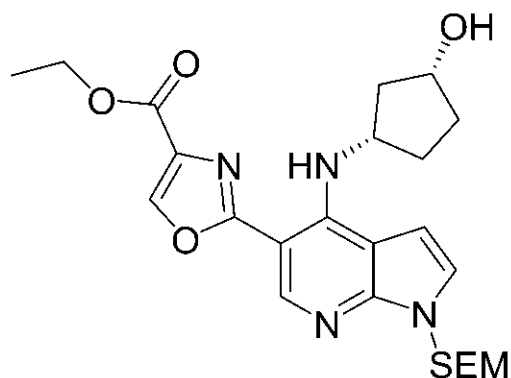
20

【0346】

ステップ2: エチル2-(4-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレートの調製

【0347】

【化 1 4 3】



30

エチル2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレート(0.4 g、0.95 mmol)のN-メチルピロリドン(5 mL)中攪拌溶液に、(1R,3S)-3-アミノシクロペンタン-1-オール塩酸塩(0.13 g、0.95 mmol)を加え、これに続いてトリメチルアミン(0.17 mL、1.23 mmol)を加えた。生成した混合物を、150℃で45分間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、エチル2-(4-((1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキシレートを無色の粘性の液体として得た(0.31 g、67%収率): MS(ES) m/z 4

40

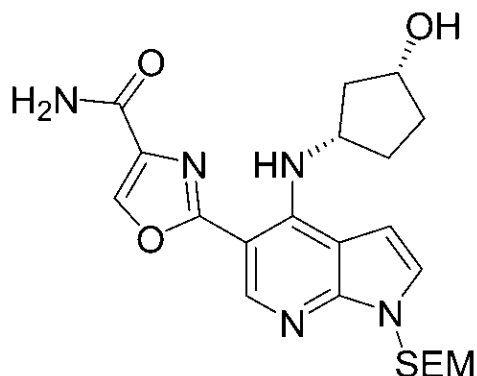
50

86.9 (M+H)。

【0348】

ステップ3：2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【化144】



10

エチル 2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキシレート（0.30 g、0.62 mmol）、メタノール（5 mL）およびアンモニア水（5 mL、水中23%）の攪拌溶液を周辺温度で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサミドを白色の固体として得た（0.28 g、99%収率）：MS（ES）m/z 457.9 (M+H)。

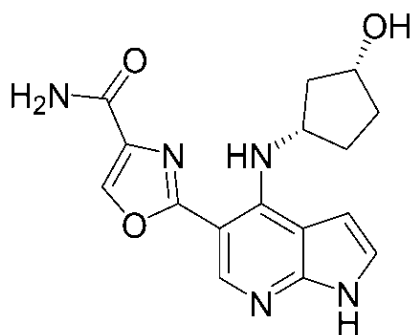
20

【0349】

ステップ4：2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

30

【化145】



40

2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサミド（0.25 g、0.55 mmol）のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸（3 mL：3 mL）中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1，4-ジオキサン：アンモニア水（3 mL：5 mL、水中23%）に溶解し、溶液を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（5%メタノール／ジクロロメタン）を使用して、粗材料を精製して、2-（4-（（（1S，3R）-3-ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサ

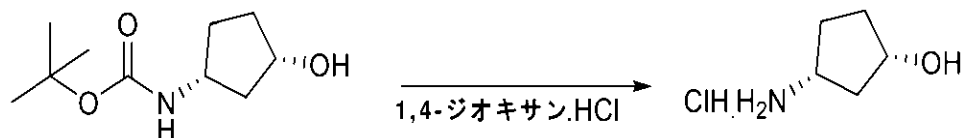
50

ミドをオフホワイト色の固体として得た (0.05 g、35% 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 9.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.15-1.30 (m, 3H); MS (ES) m/z 328.1 ($M+H$).

【0350】

中間体

【化146】



10

(1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩の調製

【化147】



20

tert-ブチル ((1R, 3S) - 3 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (0.5 g、2.48 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中溶液に、1, 4 - ジオキサン中 4 N 塩酸 (2.5 mL) を加え、周辺温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、エチル (S) - 4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た (0.25 g、粗生成物) : MS (ES) m/z 102.1 ($M+H$)。

【0351】

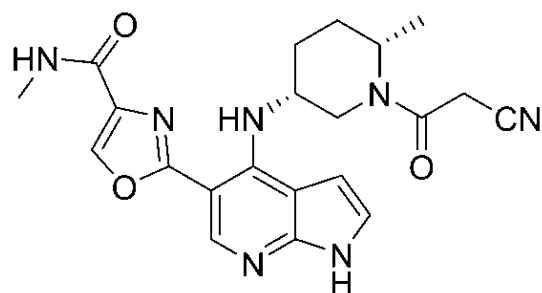
(実施例30)

2 - (4 - ((3R, 6S) - 1 - (2 - シアノアセチル) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

30

【0352】

【化148】



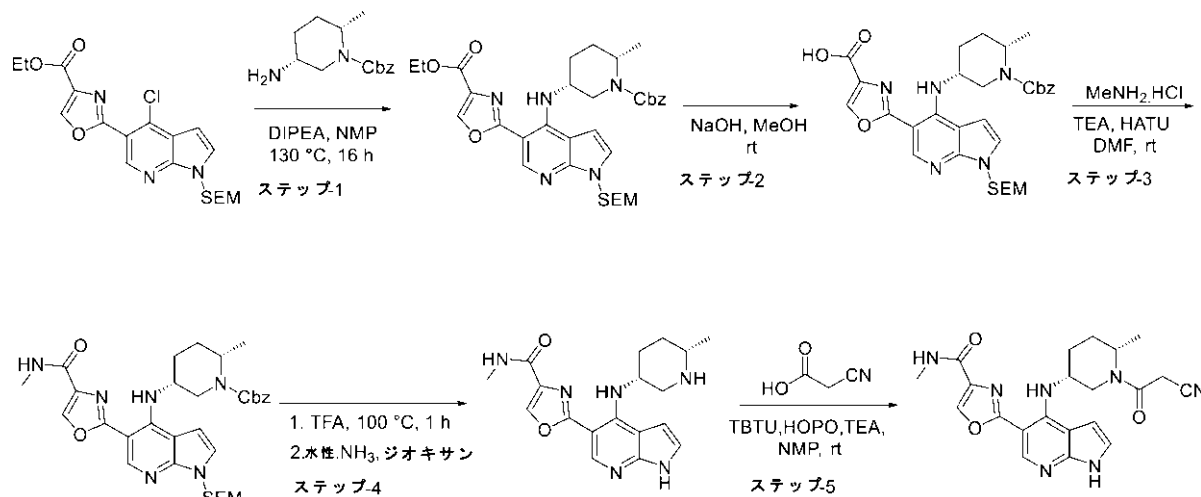
40

スキーム29. 2 - (4 - ((3R, 6S) - 1 - (2 - シアノアセチル) - 6 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

【0353】

50

【化 1 4 9】



10

20

30

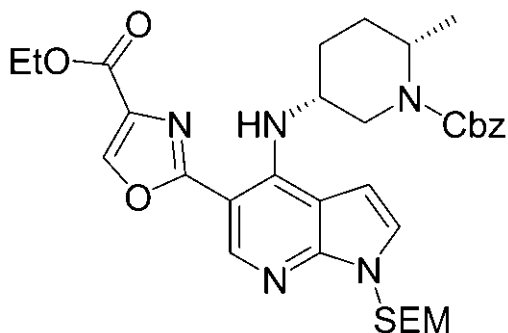
40

50

ステップ 1：エチル 2-（4-（（（3 R，6 S）-1-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-6-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1 H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキシレートの調製

【0 3 5 4】

【化 1 5 0】



10 mL バイアル内で、エチル 2-（4-クロロ-1-（〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル）-1 H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）-1，3-オキサゾール-4-カルボキシレート（2.0 g、4.74 mmol）（実施例 29、ステップ 1 から得た）、ベンジル（2 S，5 R）-5-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（2.35 g、9.48 mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（1.29 mL、14.2 mmol）の N-メチルピロリドン（15 mL）中溶液を、130 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（30 % 酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗材料を精製して、ベンジル（2 S，5 R）-5-（〔5-〔4-（エトキシカルボニル）-1，3-オキサゾール-2-イル〕-1-（〔2-（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル）-1 H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-4-イル〕アミノ）-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の粘着性の液体として得た（0.71 g、24 % 収率）：MS（ES）m/z 634.3（M+H）。

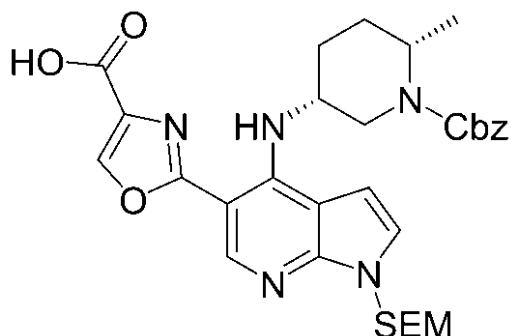
【0 3 5 5】

ステップ 2：2-（4-（（（3 R，6 S）-1-（（ベンジルオキシ）カルボニル）-6-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1 H-ピロロ[2，3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カ

ルボン酸の調製

【0356】

【化151】



10

ベンジル(2S, 5R)-5-(5-(4-(エトキシカルボニル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.60g, 0.95mmol)、メタノール(20mL)、および水酸化ナトリウムの2M水溶液(0.2g, 4.73mmol)の溶液を、周辺温度で5時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を水に溶解し、1N塩酸で酸性化し、pH約3に調節した。水層をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-(4-{[(3R, 6S)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を無色の粘性の液体として得た(0.51g, 89%収率): MS(ES)m/z 606.3(M+H)。

20

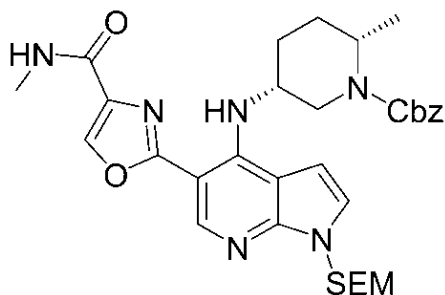
【0357】

ステップ3: ベンジル(2S, 5R)-2-メチル-5-(5-(4-(メチルカルバモイル)-1,3-オキサゾール-2-イル)-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0358】

【化152】



40

2-(4-{[(3R, 6S)-1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1-([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸(0.5g, 0.82mmol)および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.48g, 1.24mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中攪拌溶液に、周辺温度でメチルアミン塩酸塩(0.13g, 4.13mmol)を加え、これに続いてトリエチルアミン(0.6mL, 4.13mmol)を加え、混合物を周辺温度で10時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブライン

50

で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（30%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、ベンジル（2S, 5R）-2-メチル-5-（{5-[4-（メチルカルバモイル）-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の粘着性の固体として得た（0.32 g、63%収率）：MS（ES）m/z 619.3（M+H）。

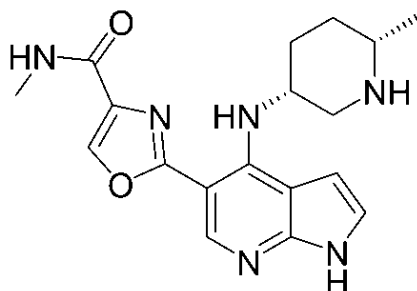
【0359】

ステップ4：N-メチル-2-（4-（{（3R, 6S）-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

10

【0360】

【化153】



20

ベンジル（2S, 5R）-2-メチル-5-（{5-[4-（メチルカルバモイル）-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1-（[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（0.32 g、0.51 mmol）のトリフルオロ酢酸（5.0 mL）中溶液を、100℃で1時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、混合物を減圧下で濃縮した。得た残渣を1, 4-ジオキサン：アンモニア水（5 mL：5 mL、水中23%）に溶解し、次いで周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N-メチル-2-（4-（{（3R, 6S）-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミドを薄黄色の粘着性の液体として得た（0.15 g、粗生成物）：MS（ES）m/z 355.2（M+H）。

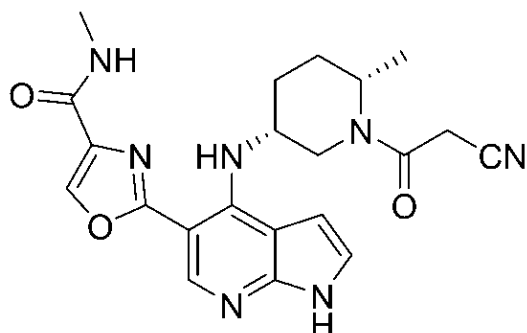
30

【0361】

ステップ5：2-（4-（（（3R, 6S）-1-（2-シアノアセチル）-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0362】

【化154】



40

2-シアノ酢酸（0.3 g、0.27 mmol）、1-ヒドロキシ-1, 2-ジヒドロピ

50

リジン-2-オン (0.03 g、0.27 mmol) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (TBTU) (0.11 g、0.34 mmol) の N-メチルピロリドン (3.0 mL) 中溶液を、周辺温度で 2 分間攪拌した。N-メチル-2-(4-{[(3R,6S)-6-メチルピペリジン-3-イル]アミノ}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド (0.08 g、0.23 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.1 mL、0.70 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相精製で精製して、2-(4-((3R,6S)-1-(2-シアノアセチル)-6-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドを白色の固体として得た (0.03 g、30% 収率) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C で VT) δ 11.46 (br s, 1H), 8.46-8.53 (m, 3H), 8.03 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.40-4.70 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 5H), 2.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.80-2.10 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 4H); MS (ES) m/z 422.4 ($M+H$).

分析用条件:

移動相 A: H_2O 中 0.1% NH_4OH

移動相 B: MeCN

カラム: X-Bridge、C18 19*100*5 ミクロン

流速: 20 mL / 分

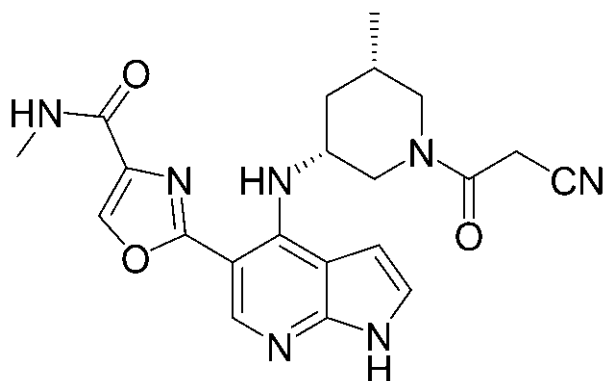
【0363】

(実施例 31)

2-(4-((3R,5S)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0364】

【化155】



スキーム 30. 2-(4-((3R,5S)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0365】

10

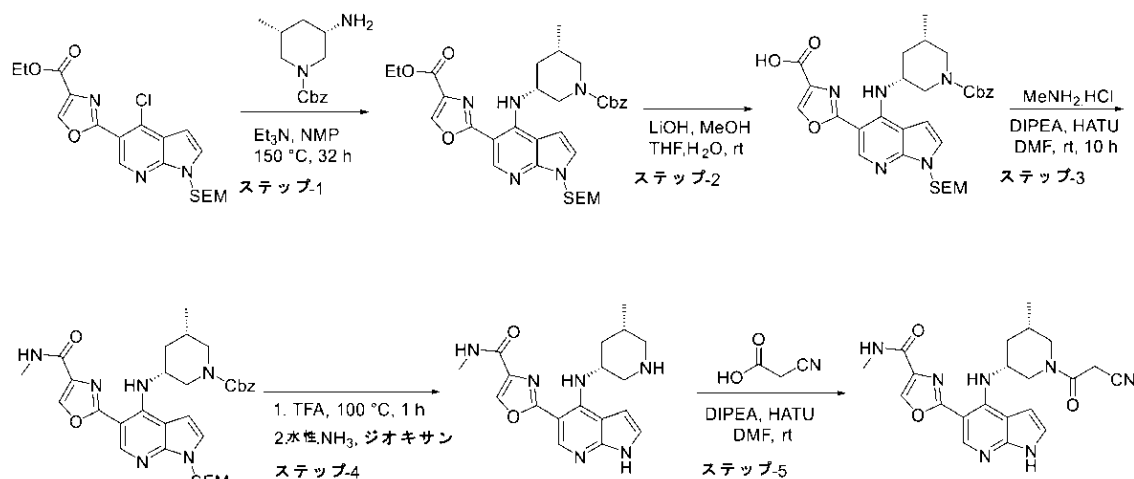
20

30

40

50

【化 1 5 6】



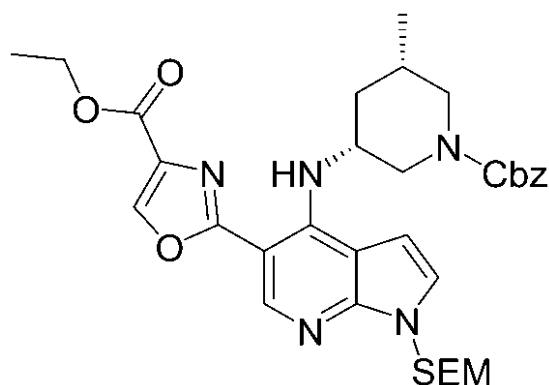
10

20

ステップ1：エチル 2－（4－（（（3 R，5 S）－1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－5－メチルピペリジン－3－イル）アミノ）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1 H－ピロロ [2，3－b] ピリジン－5－イル）オキサゾール－4－カルボキシレート の調製

【 0 3 6 6】

【化 1 5 7】



30

エチル 2－（4－クロロ－1－{ [2－（トリメチルシリル）エトキシ] メチル }－1 H－ピロロ [2，3－b] ピリジン－5－イル）－1，3－オキサゾール－4－カルボキシレート（7.0 g、16.6 mmol）（実施例 29、ステップ 1 から得た）、N－メチルピロリドン（42 mL）、ベンジル（3 S，5 R）－3－アミノ－5－メチルピペリジン－1－カルボキシレート（5.36 g、21.6 mmol）およびトリエチルアミン（11.7 mL、82.9 mmol）の攪拌溶液を封管内で、 $150\text{ }^\circ\text{C}$ に 32 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗生成物を精製して、エチル 2－（4－（（（3 R，5 S）－1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－5－メチルピペリジン－3－イル）アミノ）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－1 H－ピロロ [2，3－b] ピリジン－5－イル）オキサゾール－4－カルボキシレートを薄黄色の半固体として得た（5.8 g、55% 収率）：MS（ES） m/z 634.3（M+H）。

40

【 0 3 6 7】

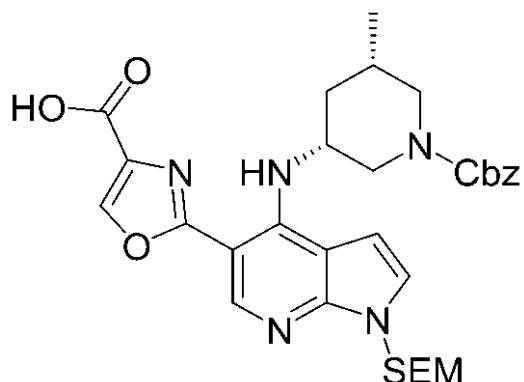
ステップ2：2－（4－（（（3 R，5 S）－1－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－5－メチルピペリジン－3－イル）アミノ）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）

50

シ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸の調製

【 0 3 6 8 】

【 化 1 5 8 】



10

ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - ({ 5 - [4 - (エトキシカルボニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 . 8 g 、 9 . 1 5 m m o l) のメタノール : テトラヒドロフラン (2 0 m L : 2 0 m L) 中攪拌溶液に、水酸化リチウム - 水和物の 2 M 水溶液 (0 . 8 g 、 1 8 . 3 m m o l) を加え、混合物を周辺温度で 5 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を水に溶解し、10% NaHSO₄ 溶液で酸性化し、pH 約 2 に調節した。水層をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (4 - (((3 R , 5 S) - 1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た (5 . 7 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 6 0 6 . 3 (M + H) 。

20

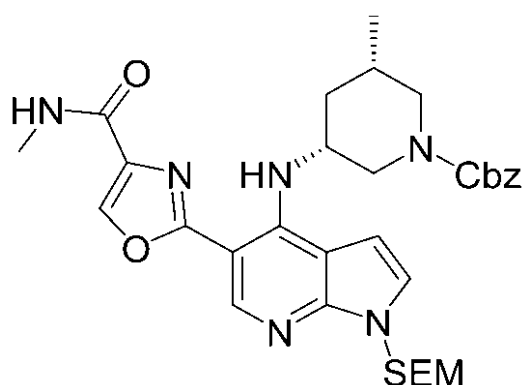
【 0 3 6 9 】

ステップ 3 : ベンジル (3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - ((5 - (4 - (メチルカルバモイル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【 0 3 7 0 】

【 化 1 5 9 】



40

2 - (4 - { [(3 R , 5 S) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル] アミノ } - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - カルボン酸 (5 . 7 g 、 9 . 4 1 m m o l) および 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン]

50

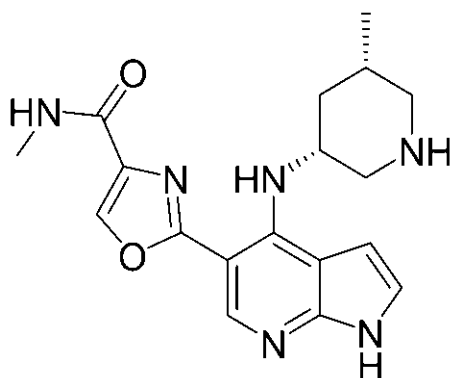
ー1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.29 g、0.74 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(60 mL)中溶液を、周辺温度で3分間攪拌した。メチルアミン塩酸塩(1.27 g、18.8 mmol)を加え、これに続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン(8.22 mL、47.0 mmol)を加え、混合物を周辺温度で10時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(5.7 g、97%収率)：MS(ES)m/z 619.3 (M+H)。

10

【0371】

ステップ4：N-メチル-2-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【化160】



20

ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4-(メチルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.7 g、9.21 mmol)のトリフルオロ酢酸(15 mL)中攪拌溶液を封管内で、100℃で1時間加熱した。冷却後、反応混合物を濃縮乾燥させ、残渣を1, 4-ジオキサン：水性アンモニア(10 mL：20 mL、水中23%)に溶解し、反応混合物を周辺温度で15時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮乾燥させて、N-メチル-2-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-4-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た。(9.2 g、粗生成物)：MS(ES)m/z 355.4 (M+H)。

30

【0372】

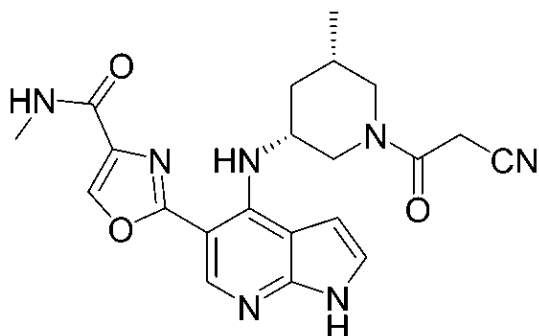
ステップ5：2-((3R, 5S)-1-((2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

40

【0373】

50

【化 1 6 1】



10

シアノ酢酸（1.48 g、17.4 mmol）および1-〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ〔4,5-b〕ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（11 g、28.9 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（45 mL）中溶液を、周辺温度で10分間攪拌した。次いでN-メチル-2-（（（3R,5S）-5-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキサミド（4.1 g、11.6 mmol）を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（10 mL、57.8 mmol）を加え、生成した混合物を周辺温度で12時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機部分を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗材料を精製して、白色の固体を得た（0.67 g、13%収率）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆, 90°CでVT）δ 11.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (br s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.86 (br s, 1H), 1.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 5.6 Hz, 3H); MS (ES) m/z 422.3 (M+H).

20

分析用条件：

カラム：X-Bridge C-18（250 mm×4.6 mm×5 μm）

移動相（A）：水中0.1%アンモニア

移動相（B）：MeCN

流速：1.0 mL/分

30

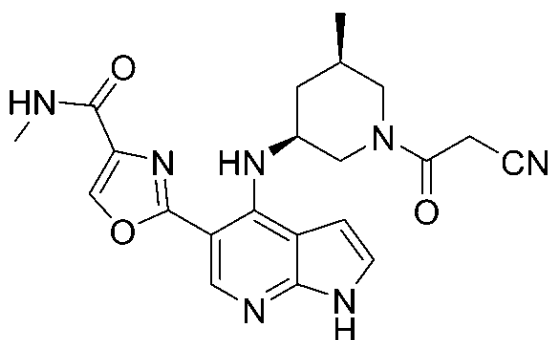
【0374】

（実施例32）

2-（4-（（（3S,5R）-1-（2-シアノアセチル）-5-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-5-イル）-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0375】

【化 1 6 2】



40

実施例31と同じ方法に従いおよびステップ1のベンジル（3R,5S）-3-アミノ-

50

5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを使用して、2-(4-((3S, 5R)-1-(2-シアノアセチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドを調製して、白色の固体を得た(0.6 g、11%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°CでVT) δ 11.45 (s, 1H), 8.45-8.43 (m, 3H), 7.91 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (br s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.86 (br s, 1H), 1.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 422.3 (M+H).

分析用条件:

カラム: X-Bridge C-18 (250 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μm)

移動相(A): 水中0.1%アンモニア

移動相(B): MeCN

流速: 1.0 mL/分

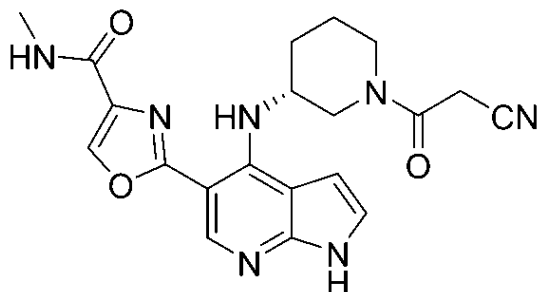
【0376】

(実施例33)

(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0377】

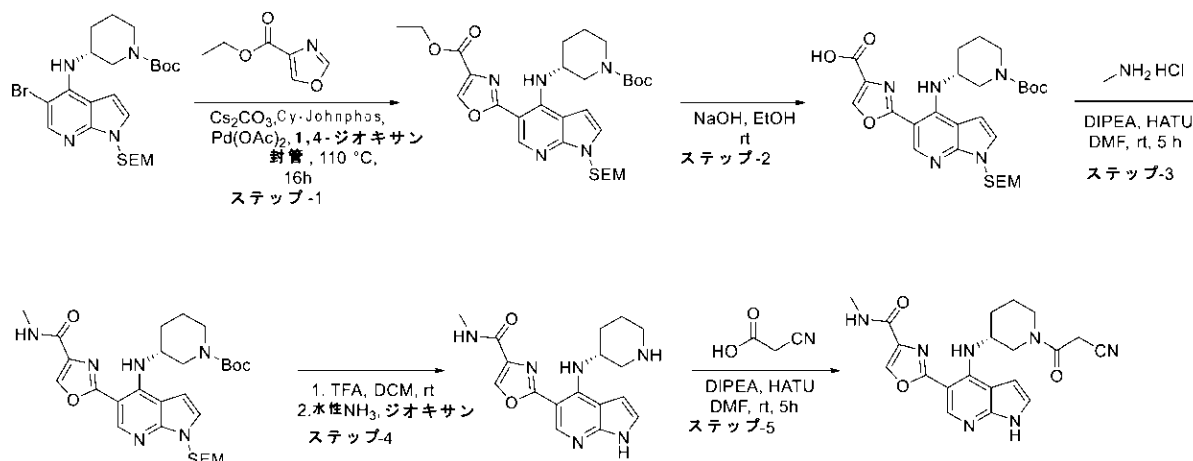
【化163】



スキーム31. (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0378】

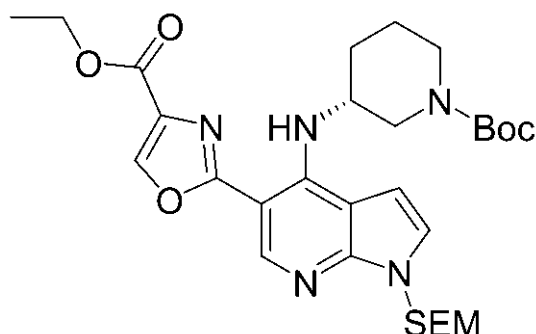
【化164】



【0379】

ステップ1：エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキシレートの調製

【化165】



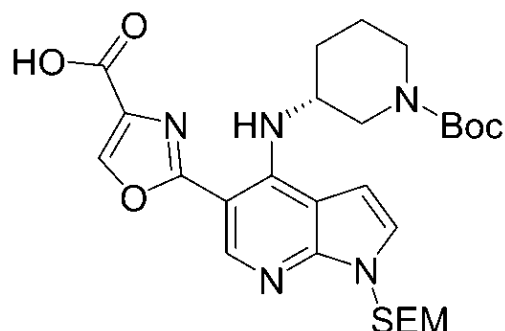
tert-ブチル（R）-3-（（5-ブromo-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（1.2 g、2.28 mmol）およびエチルオキサゾール-4-カルボキシレート（0.38 g、2.74 mmol）の1,4-ジオキサン（18 mL）中攪拌溶液に、酢酸パラジウム（0.03 g、0.12 mmol）、Cy Johnphos（0.08 g、0.23 mmol）および炭酸セシウム（1.48 g、4.56 mmol）を加え、生成した混合物を、窒素雰囲気下、封管内で、110℃で16時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、セライトを介して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（40%酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗材料を精製して、エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た（1.1 g、41%収率）：MS（ES）m/z 585.9（M+H）。

【0380】

ステップ2：（R）-4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸の調製

【0381】

【化166】



エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-4-カルボキシレート（0.5 g、0.85 mmol）のエタノール（12 mL）中攪拌溶液に、水酸化ナトリウムの2 M水溶液（0.1 g、2.56 mmol）を加え、生成した混合物を周辺温度で3時間攪拌し

た。揮発物を減圧下で除去し、残渣を水に溶解し、硫酸水素カリウムの10%溶液で酸性化し、pH約3に調節した。水層をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)amino)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-carboxylic acidをオフホワイト色の固体として得た。(0.3 g、64%収率): MS (ES) m/z 557.9 (M+H)。

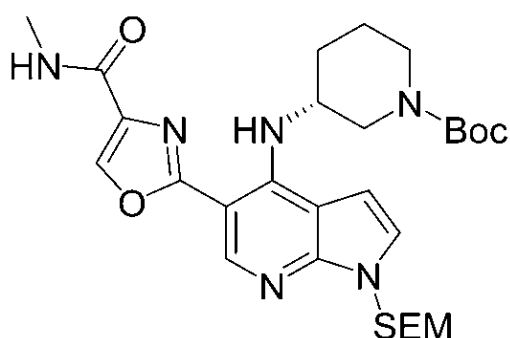
【0382】

ステップ3: tert-butyl (R)-3-((5-((4-(methylcarbamoyl)oxazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylate)の調製

10

【0383】

【化167】



20

(R)-2-((4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)amino)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxazol-4-carboxylic acid (0.27 g、0.48 mmol) および 1-[[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxidohexafluorophosphate (0.24 g、0.63 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中溶液を、5分間攪拌した。メチルアミン塩酸塩(0.05 g、0.726 mmol)を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25 mL、1.45 mmol)を加え、生成した混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機部分を水およびブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(5%メタノール/ジクロロメタン)を使用して、粗材料を精製して、tert-butyl (R)-3-((5-((4-(methylcarbamoyl)oxazol-2-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-carboxylate)を黄色の油として得た(0.27 g、99%収率): MS (ES) m/z 571.3 (M+H)。

30

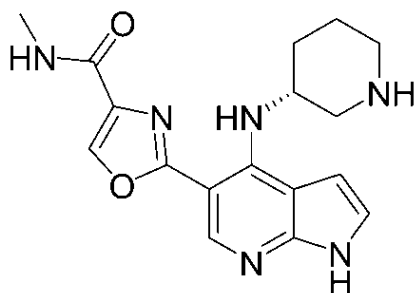
40

【0384】

ステップ4: (R)-N-methyl-2-((4-((piperidin-3-yl)amino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxazol-4-carboxamide)の調製

50

【化 1 6 8】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - (メチルカルバモイル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 0 g 、 0 . 5 2 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (5 mL : 4 mL) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (4 mL : 5 mL 、水中 2 3 %) に溶解した。反応混合物を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを 5 % メタノール / ジクロロメタンに溶解した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、(R) - N - メチル - 2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを粘着性の液体として得た (0 . 1 2 g 、 7 0 % 収率) : MS (ES) m / z 3 4 1 . 2 (M + H) 。

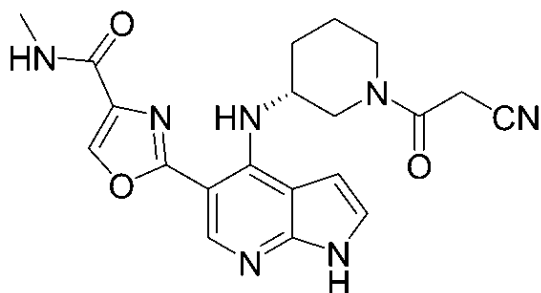
20

【 0 3 8 5 】

ステップ 5 : (R) - 2 - (4 - ((1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

【 0 3 8 6 】

【化 1 6 9】



30

シアノ酢酸 (0 . 0 5 g 、 0 . 5 5 mmol) および 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0 . 1 7 g 、 0 . 4 5 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中溶液を、1 0 分間攪拌した。(R) - N - メチル - 2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミド (0 . 1 2 g 、 0 . 3 5 mmol) を加え、これに続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 8 mL 、 1 . 0 5 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で 6 時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R) - 2 - (4 - ((1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - N - メチルオキサゾール - 4 - カルボキサミドを白色の固体として得た (0 . 0 1 g 、 8 % 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) δ 11.68-11.64 (br s , 1H) ,

40

50

8.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55-8.52 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 2.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.85 (br s, 2H); MS (ES) m/z 408.5 ($M+H$).

分析用条件:

カラム: X-Bridge C-18 (250mm×4.6mm×5μm)

移動相 (A): 水中0.1%アンモニア

移動相 (B): MeCN

流速: 1.0 mL/分

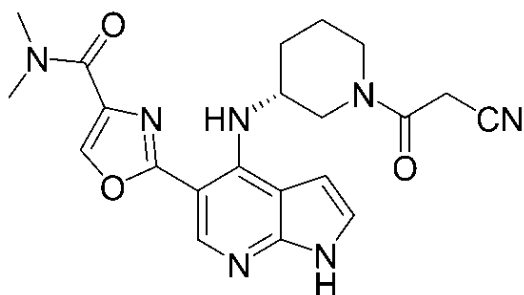
【0387】

(実施例34)

(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチル-オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0388】

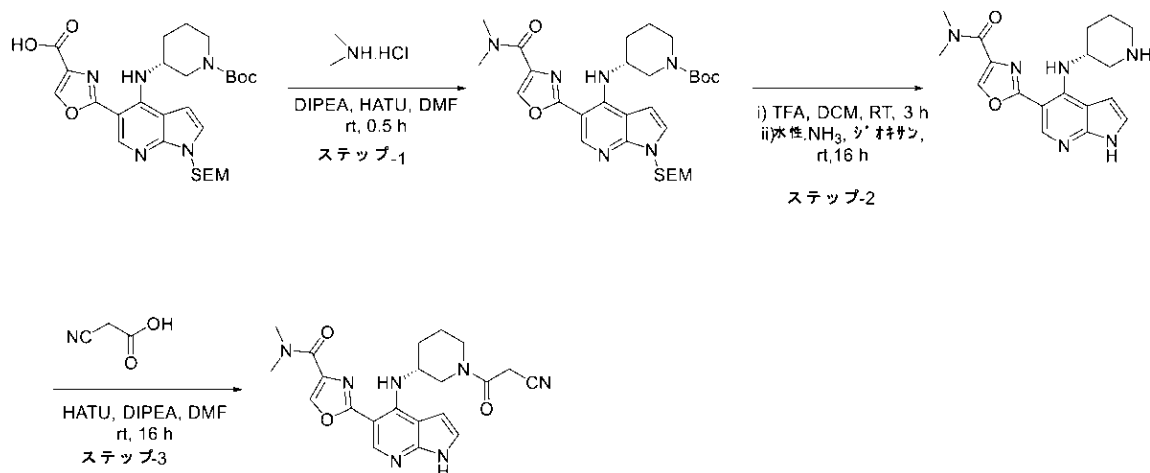
【化170】



スキーム32. (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N,N-ジメチル-オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0389】

【化171】



ステップ1: tert-ブチル (R)-3-((5-(4-(ジメチルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

の調製

【0390】

10

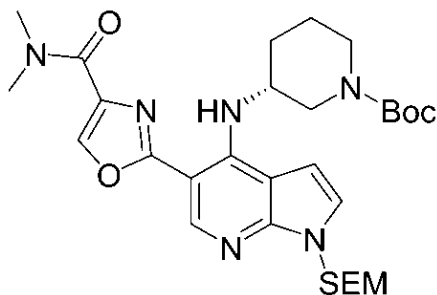
20

30

40

50

【化 1 7 2】



10

(R) - 2 - (4 - ((1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボン酸 (0.25 g、0.44 mmol) (実施例 32、ステップ 2 から得た) および 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.22 g、0.58 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (0.05 g、0.67 mmol) を加え、これに続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.34 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、表題生成物を黄色の油状物質として得た (0.23 g、88% 収率) : MS (ES) m/z 585.3 (M+H)。

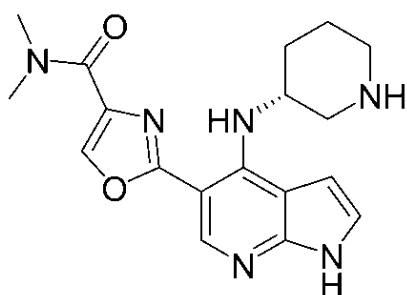
20

【0391】

ステップ 2 : (R) - N, N - ジメチル - 2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドの調製

【0392】

【化 1 7 3】



30

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - (ジメチルカルバモイル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.23 g、0.39 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (3 mL : 3 mL) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4 - ジオキサン : アンモニア水 (3 mL : 3 mL、水中 23%) に溶解し、周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - N, N - ジメチル - 2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 4 - カルボキサミドを得た (0.1 g 粗生成物) : MS (ES) m/z 355.2 (M+H)。

40

【0393】

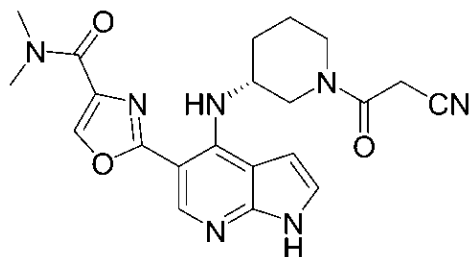
ステップ 3 : (R) - 2 - (4 - ((1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル

50

) アミノ) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) - N, N-ジメチル-オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

【0394】

【化174】



10

シアノ酢酸 (0.03 g、0.33 mmol)、1-ヒドロキシ-2-ピリドン (0.03 g、0.27 mmol) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (0.09 g、0.27 mmol) の N-メチルピロリドン (5 mL) 中攪拌溶液に、(R)-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) オキサゾール-4-カルボキサミド (0.08 g、0.22 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.1 mL、0.7 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール/ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、(R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) - N, N-ジメチルオキサゾール-4-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (0.05 g、52% 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.4 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.51-3.99 (m, 4H), 3.09-3.29 (m, 6H), 1.67-2.15 (m, 5H); MS (ES) m/z 422.1 (M+H).

20

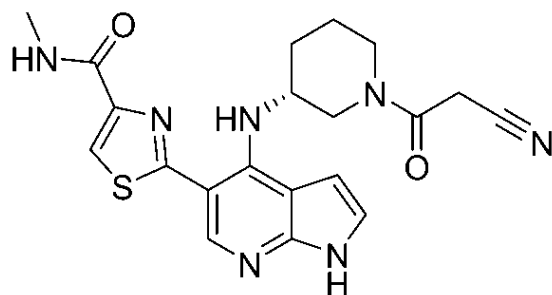
【0395】

(実施例 35)

(R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) - N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

【0396】

【化175】



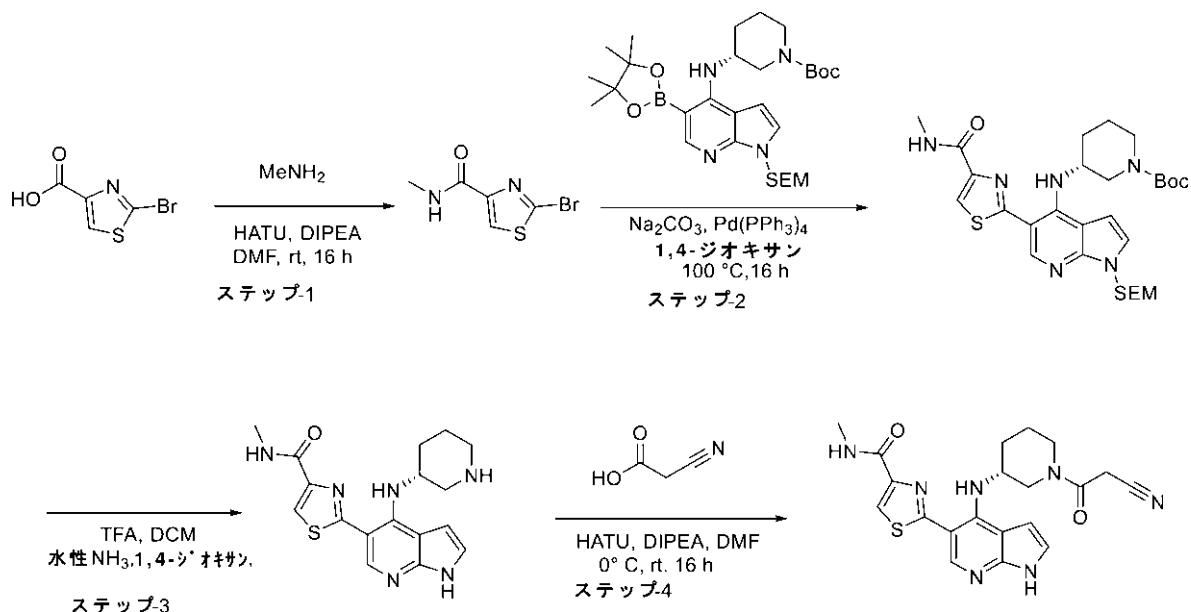
40

スキーム 33. (R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) - N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

【0397】

50

【化 1 7 6】



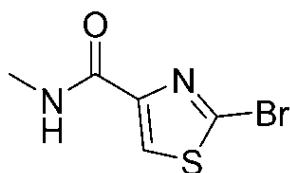
10

ステップ1：2-ブロモ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

20

【0398】

【化 1 7 7】



2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸（1.0 g、4.8 mmol）および1-[ビス（ジメチルアミノ）-メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（4.5 g、12.0 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中攪拌溶液に、メチルアミン（3.6 mL、7.2 mmol、テトラヒドロフラン中2 M）を加え、これに続いてジイソプロピルエチルアミン（4.2 mL、24.0 mmol）を加え、生成した混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、および酢酸エチルで2回抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（13%酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、2-ブロモ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドを白色の固体として得た（0.7 g、70%収率）：MS（ES）m/z 221.0（M+H）。

30

【0399】

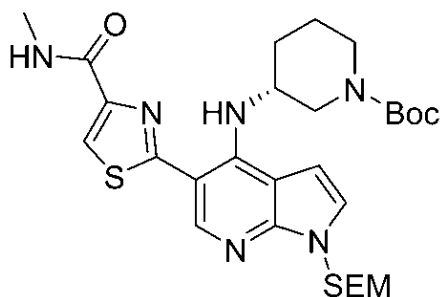
40

ステップ2：tert-ブチル（R）-3-（（5-（4-（メチルカルバモイル）チアゾール-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

の調製

50

【化 1 7 8】



10

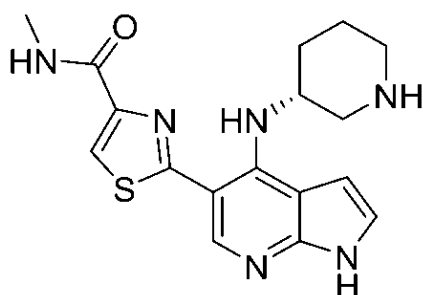
2-ブロモ-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミド (0.7 g、1.22 mmol)、tert-ブチル (R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.4 g、1.83 mmol、中間体7) の1,4-ジオキサン (25 mL) 中攪拌溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.14 g、0.12 mmol) および2 M炭酸ナトリウムの水溶液 (0.39 g、3.66 mmol) を加え、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (35% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R)-3-((5-(4-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを薄茶色の液体として得た (0.55 g、79% 収率) : MS (ES) m/z 587.6 (M+H)。

20

【0400】

ステップ3 : (R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-4-カルボキサミドの調製

【化 1 7 9】



30

tert-ブチル (R)-3-((5-(4-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.55 g、0.94 mmol) のジクロロメタン:トリフルオロ酢酸 (2.0 mL : 3.0 mL) 中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を1,4-ジオキサン:アンモニア水 (2.0 mL : 5.0 mL、水中23%) に溶解し、次いで周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-4-カルボキサミドを黄色の液体として得た (0.36 g、粗生成物) : MS (ES) m/z 357.2 (M+H)。

40

【0401】

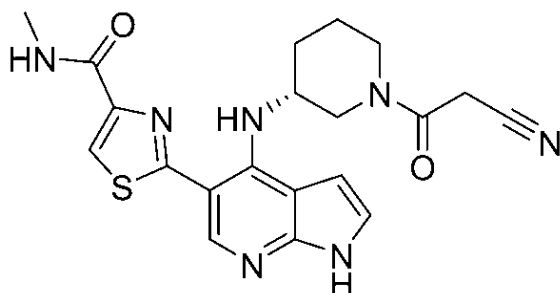
ステップ4 : (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル

50

) アミノ) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル) - N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドの調製

【0402】

【化180】



10

シアノ酢酸 (0.1 g、1.2 mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.9 g、2.5 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液を、3 分間攪拌した。その時点で、(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-4-カルボキサミド (0.36 g、1.0 mmol) を加え、これに続いて N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.72 mL、5.0 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-4-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (0.01 g、3% 収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (br s, 1H), 9.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.20-3.23 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); MS (ES) m/z 424.2 (M+H).

20

30

分析用条件:

カラム: X B r i d g e C 1 8 (100 mm × 4.6 mm × 3.5 μm)

移動相 (A): 水中 0.1% アンモニア

移動相 (B): MeCN

流速: 0.8 mL / 分

【0403】

(実施例 36)

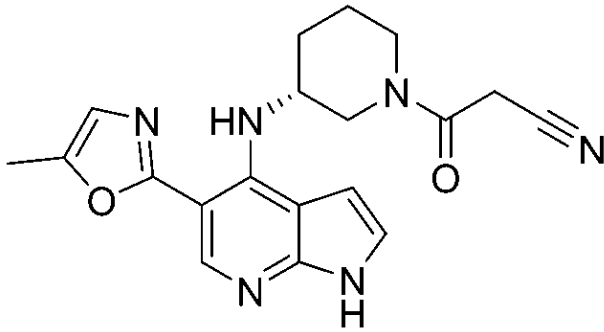
(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

40

【0404】

50

【化 1 8 1】

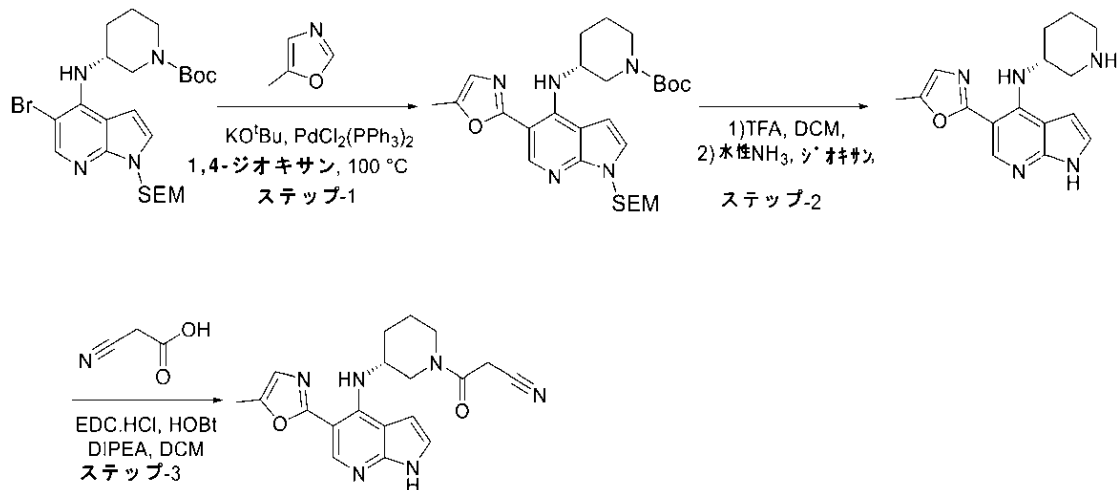


10

スキーム 3 4. (R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 4 0 5】

【化 1 8 2】



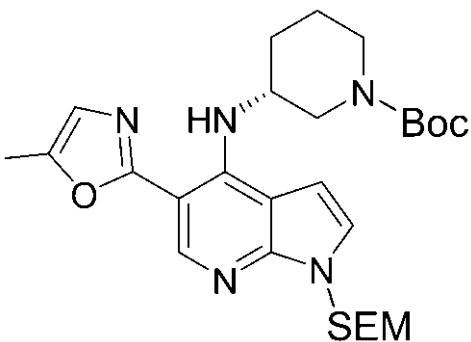
20

30

ステップ 1 : tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の調製

【 0 4 0 6】

【化 1 8 3】



40

tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 0 g 、 5 . 5 7 m m o l) 、 カリウム tert - ブトキシド (0 . 1 3 g 、 1 . 1 4 m m o l) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (

50

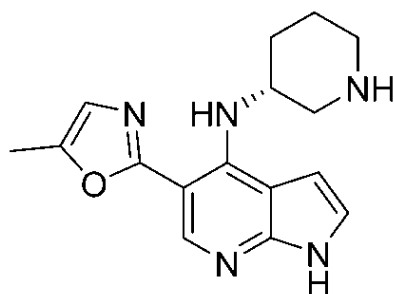
II) ジクロリド (0.02 g、0.03 mmol) および 5-メチルオキサゾール (0.09 g、1.14 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中混合物を、窒素雰囲気下、封管内で、100℃で加熱した。6時間後、反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R)-3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート粘性の黄色の油状物質として得た (0.2 g、66% 収率) : MS (ES) m/z 528.0 (M+H)。

10

【0407】

ステップ2 : (R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【化184】



20

tert-ブチル (R)-3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.37 mmol) のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸 (2.0 mL : 2.0 mL) 中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水 (3.0 mL : 3.0 mL、水中23%) に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、(R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-

30

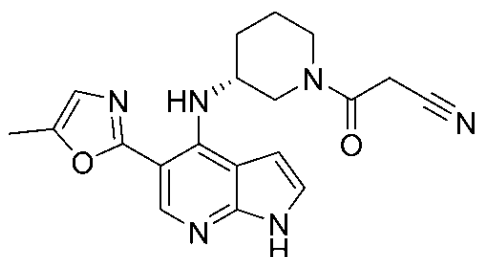
。

【0408】

ステップ3 : (R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【0409】

【化185】



40

シアノ酢酸 (0.02 g、0.24 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.58 g、0.30 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.03 g、0.22 mmol) および N,N-ジイソプロピルエ

50

チルアミン (0.1 mL、0.6 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液を、周辺温度で5分間攪拌した。次いで、(R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン (0.06 g、0.20 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で18時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5%メタノール/ジクロロメタン) で精製して、(R)-3-(3-(5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.01 g、27%収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 100°CでVT) δ 11.38 (br s, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.90-4.40 (m, 3H), 3.52-3.91 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.50-1.90 (m, 3H); MS (ES) m/z 365.1 ($M+H$).

10

【0410】

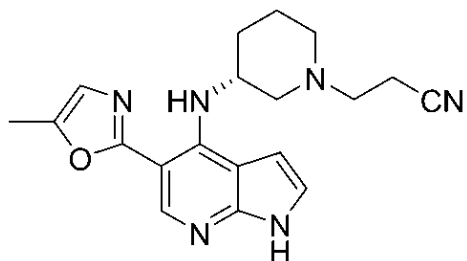
(実施例37)

(R)-3-(3-(5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

20

【0411】

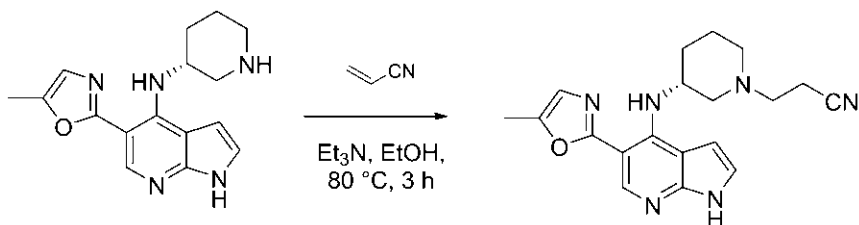
【化186】



スキーム35. (R)-3-(3-(5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

30

【化187】



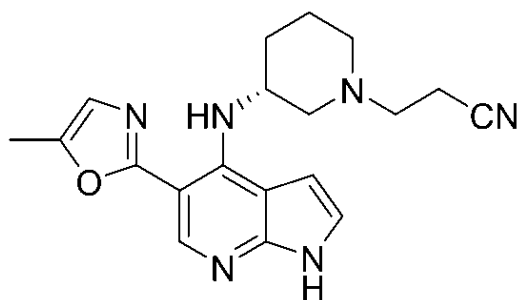
40

(R)-3-(3-(5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0412】

50

【化 1 8 8】



10

(R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.08 g、0.26 mmol、実施例 36、ステップ 2)およびアクリロニトリル(0.04 g、0.60 mmol)、トリエチルアミン(0.1 mL、0.80 mmol)のエタノール(10 mL)中溶液を、80℃に3時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(10%メタノール/ジクロロメタン)で精製して、(R)-3-(3-((5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルを白色の固体として得た(0.02 g、30%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 9.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 2.56-2.64 (m, 5H), 2.30-2.47 (m, 5H), 1.91-1.20 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H); MS (ES) m/z 351.1 (M+H).

20

【0 4 1 3】

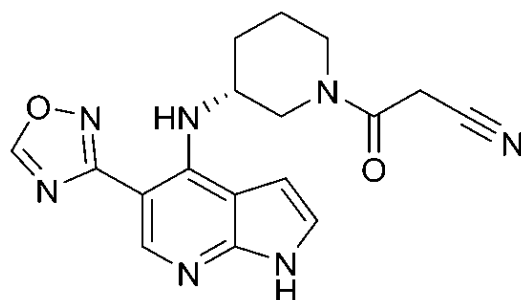
(実施例 38)

(R)-3-(3-((5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0 4 1 4】

【化 1 8 9】

30



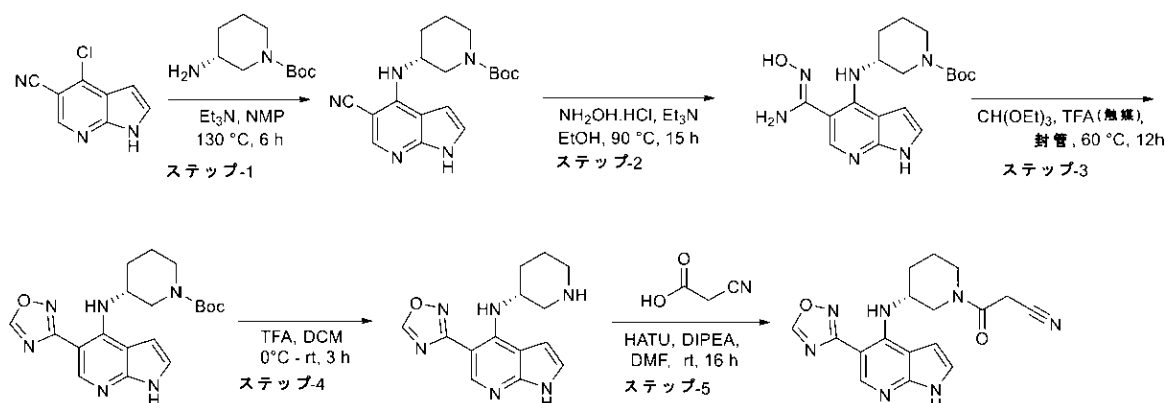
スキーム 36. (R)-3-(3-((5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

40

【0 4 1 5】

50

【化190】



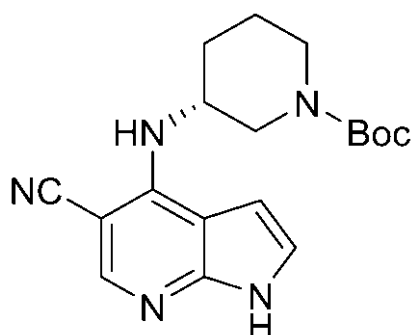
10

ステップ1： *tert*-ブチル (R) - 3 - ((5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の調製

【0416】

【化191】

20



封管内で、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (1.0 g、5.64 mmol)、*tert*-ブチル (R) - 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.69 g、8.4 mmol) およびトリエチルアミン (2.37 mL、16.9 mmol) の *N*-メチル-2-ピロリドン (15 mL) 中攪拌溶液を、 130°C で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の *tert*-ブチル (R) - 3 - ((5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (2.3 g、粗生成物) : MS (ES) m/z 342.2 (M+H)。

30

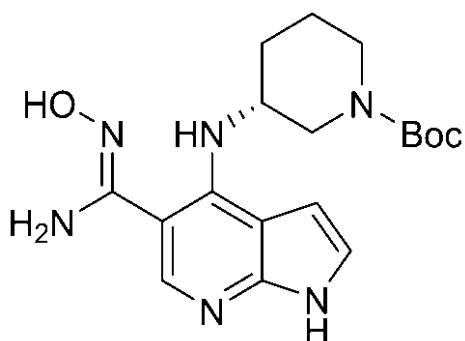
【0417】

ステップ2： *tert*-ブチル (R, Z) - 3 - ((5 - (N' - ヒドロキシカルバミドイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

50

【化 1 9 2】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 g 、 6 . 7 4 m m o l) 、ヒドロキシカルバミン塩酸塩 (0 . 7 0 g 、 1 0 . 1 m m o l) およびトリエチルアミン (1 . 8 9 m L 、 1 3 . 4 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 中懸濁液を、アルゴン雰囲気下で、9 0 ° C で 1 5 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製の tert-ブチル (R , Z) - 3 - ((5 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを半固体として得た (1 . 2 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 3 7 5 . 0 (M + H) 。

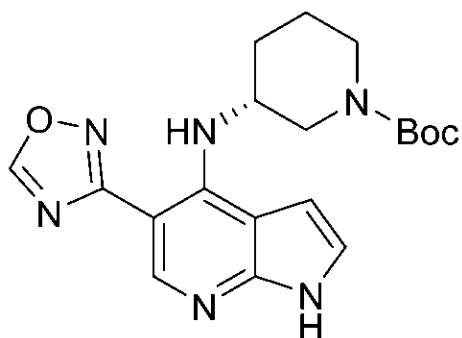
20

【 0 4 1 8 】

ステップ 3 : tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 0 4 1 9 】

【化 1 9 3】



30

tert-ブチル (R , Z) - 3 - ((5 - (N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 g 、 1 . 3 m m o l) 、トリフルオロ酢酸 (0 . 0 5 m L) およびオルトギ酸トリエチル (0 . 5 m L) の攪拌溶液を封管内で、6 0 ° C で 1 2 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た (0 . 2 5 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 3 8 5 . 0 (M + H) 。

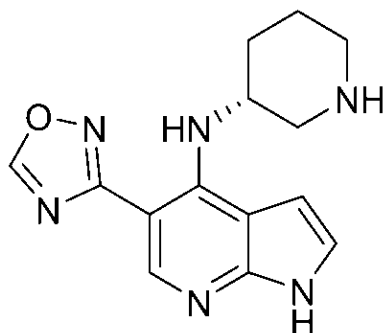
40

【 0 4 2 0 】

ステップ 4 : (R) - 5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

50

【化 1 9 4】



10

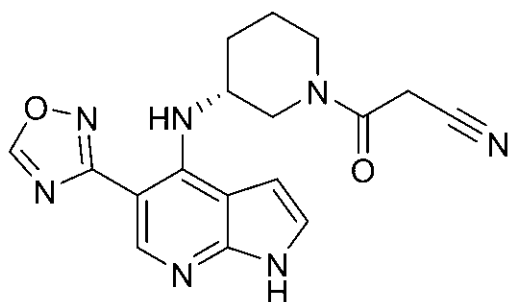
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 5 g 、 0 . 6 m m o l) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (5 m L : 2 m L) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、揮発物を除去し、アンモニア水で中和し、ジクロロメタンで抽出した (3 0 m L) 。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを無色の液体として得た (0 . 1 1 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 2 8 5 . 0 (M + H) 。

20

【 0 4 2 1】

ステップ 5 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【化 1 9 5】



30

シアノ酢酸 (0 . 0 4 4 g 、 0 . 5 2 m m o l) 、 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0 . 1 7 g 、 0 . 4 5 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 中攪拌溶液に、(R) - 5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 g 、 0 . 3 5 m m o l) を加え、これに続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 9 m L 、 1 . 0 5 m m o l) を加え、次いで、生成した混合物を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R) - 3 - (3 - ((5 - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 1 g 、 9 % 収率) : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ 7 0 ° C で V T) δ 1 1 . 5 1 (b r s , 1 H) , 9 . 5 6 (s , 1 H) , 8 . 7 3 (s , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 5 - 4 . 2 9 (m , 2 H) , 3 . 8 9 - 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 4 9 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 3 . 4 0 - 3 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 1 0 (b r s , 1 H) , 1 . 6 4 - 1 . 8 2 (m , 1 H

40

50

); MS (ES) m/z 352.2 ($M+H$).

分析用条件:

カラム: X-Bridge C-18 (250mm×4.6mm×5μm)

移動相 (A): 水中0.1%アンモニア

移動相 (B): MeCN

流速: 1.0 mL/分

【0422】

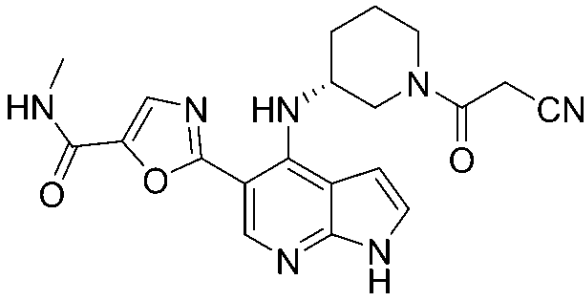
(実施例39)

(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドの調製

10

【0423】

【化196】

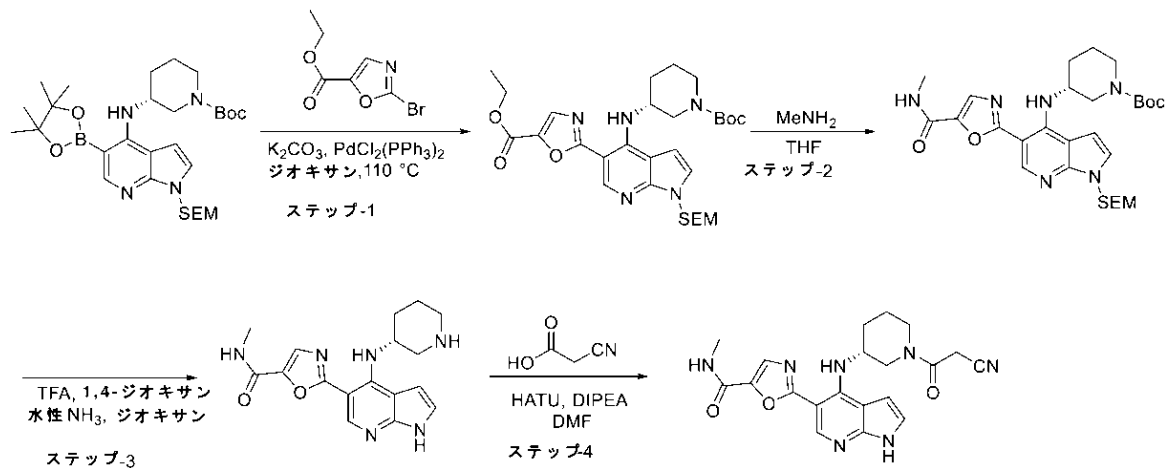


20

スキーム37. (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドの調製

【0424】

【化197】



30

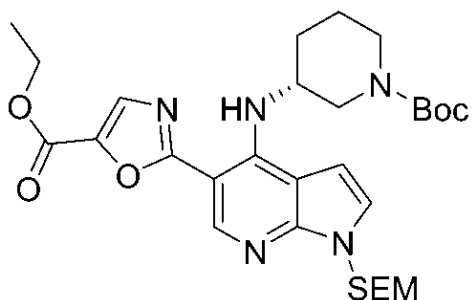
40

ステップ1: エチル (R)-2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-5-カルボキシレートの調製

【0425】

50

【化 1 9 8】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.5 g、4.36 mmol) およびエチル 2 - ブロモオキサゾール - 5 - カルボキシレート (1.05 g、4.80 mmol) のジオキサン (25 mL) 中攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリドおよび炭酸カリウムの 2 M 水溶液 (1.8 g、13.10 mmol) を加え、生成した混合物を 110 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た (0.35 g、14 % 収率) : MS (ES) m / z 586.3 (M + H) 。

20

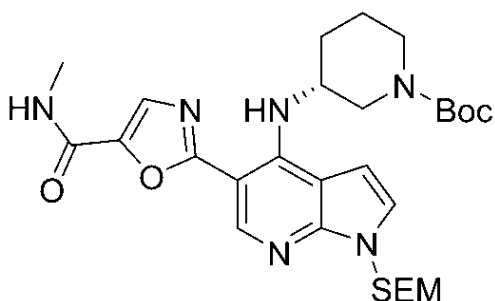
【 0 4 2 6】

ステップ 2 : tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - (メチルカルバモイル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【 0 4 2 7】

【化 1 9 9】



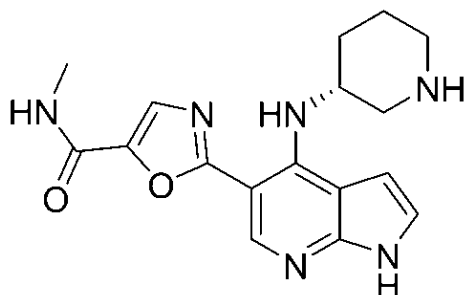
40

エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 5 - カルボキシレート (0.5 g、0.85 mmol) およびメチルアミン (5 mL、テトラヒドロフラン中 2 M) 溶液を、周辺温度で 48 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - (メチルカルバモイル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た (0.1 g、粗生成物) : MS (ES) m / z 571.3 (M + H) 。

50

【0428】

ステップ3：(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-5-カルボキサミドの調製
【化200】



10

tert-ブチル(R)-3-((5-(5-(メチルカルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.17g、0.29mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(2mL：2mL)中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(3mL：3mL、水中23%)に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-5-カルボキサミドを粘着性の液体として得た(0.2g、粗生成物)：MS(ES)m/z 341.1(M+H)。

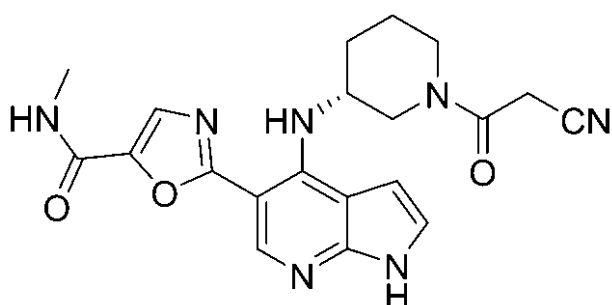
20

【0429】

ステップ4：(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドの調製

【0430】

【化201】



30

シアノ酢酸(0.07g、0.83mmol)および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.32g、0.83mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中溶液を5分間攪拌した。次いで(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-5-カルボキサミド(0.19g、0.56mmol)を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.21mL、1.67mmol)を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(6%メタノール/ジクロロメタン)を使用することによって、粗材料を精製して、(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-

40

50

N-メチルオキサゾール-5-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (0.03 g、12%収率) : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C , 80°C でVT) δ 11.493 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H) 7.22 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.45 (m, 5H), 2.80-2.81 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.77 (s, 1H); MS (ES) m/z 408.4 (M+H).

【0431】

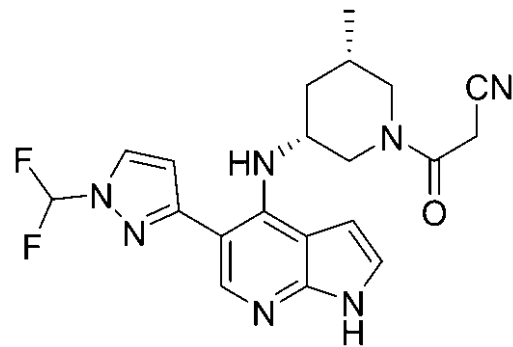
(実施例40)

3-((3R, 5S)-3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

10

【0432】

【化202】

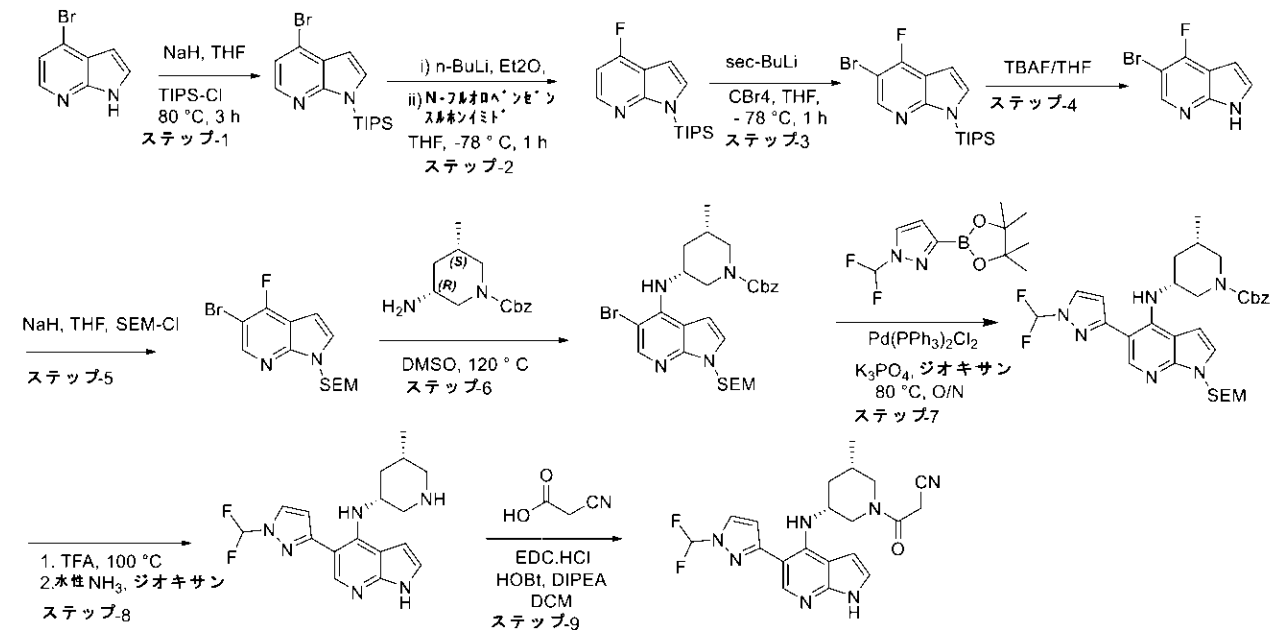


20

スキーム38. 3-((3R, 5S)-3-((5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0433】

【化203】



30

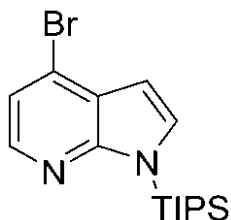
40

ステップ1: 4-ブromo-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの調製

【0434】

50

【化 2 0 4】



0～5℃に冷却した、水素化ナトリウム（10.55g、263mmol、鉱油中60%）のTHF（400mL）中懸濁液に、4-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（40g、203mmol）を約20分間少しずつ加えた。反応物を0～5℃で30分間攪拌した。次いでトリイソプロピルシリルクロリド（64.7mL、304mmol）を20分間にわたり滴下添加し、反応物を70℃に3時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。層を分離し、水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。石油エーテルを溶離液として使用して、230～400メッシュシリカゲル上で粗生成物化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4-ブロモ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（70g、97%収率）を無色の液体として生成した：MS（ES）m/z 355.2（M+H）。

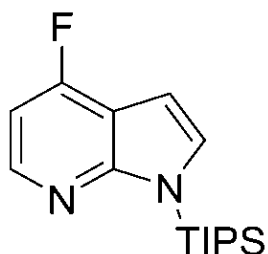
10

【0435】

20

ステップ2：4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

【化 2 0 5】



30

4-ブロモ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（46g、133mmol）のTHF（800mL）中溶液を、-78℃に冷却した。次いで、シリンジを使用して、約1時間にわたりn-ブチルリチウム（ヘキサン中1.2M、ジフェニル酢酸法で滴定）（167mL、200mmol）をゆっくりと加えた。反応混合物を同じ温度で15分間攪拌した。次いで、N-フルオロベンゼンスルホンアミド（84g、266mmol）のTHF（235mL）中溶液をゆっくりと加え、反応物を同じ温度で1時間攪拌した。反応物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、MTBE（235mL）で希釈した。反応物を周辺温度までゆっくりと上昇させ、2つの層を分離し、水層をMTBE（235mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。230～400メッシュシリカゲルおよび石油エーテルを使用して、粗生成物化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（15.5g、40.6%収率）を薄黄色の液体として生成した：MS（ES）m/z 293.4（M+H）。

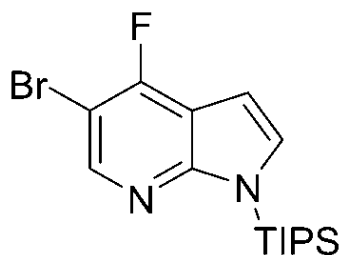
40

【0436】

ステップ3：5-ブロモ-4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

50

【化 2 0 6】



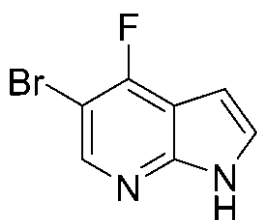
4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (15 g、51.31 mmol) の THF (600 mL) 中溶液を、 -78°C に冷却した。次いで、sec-ブチルリチウム (シクロヘキサン中 1.2 M、64 mL、76.97 mmol) を 30 分間にわたりゆっくりと加え、混合物を 1 時間攪拌した。四臭化炭素 (30.57 g、92.36 mmol) の THF (45 mL) 中溶液をゆっくりと加え、反応物を -78°C で 1 時間攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液のゆっくりとした添加、これに続く MTBE (150 mL、10 vol) の添加により反応混合物をクエンチし、周辺温度に温めた。2つの層を分離し、水層を MTBE (150 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。230~400 メッシュシリカゲルおよび石油エーテルを使用することにより、粗生成物化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、5-ブロモ-4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (15.6 g、82% 収率) を薄黄色の液体として生成した：MS (ES) m/z 371.3; 373.3 (1:1; M+H)。

10

20

【0 4 3 7】

ステップ 4：5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製
【化 2 0 7】



30

5-ブロモ-4-フルオロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (26 g、70.08 mmol) の THF (260 mL) 中溶液を、氷浴を使用して、 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ に冷却した。次いでフッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1.0 M; 84 mL) を 30 分間にわたりゆっくりと加え、反応物を 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (260 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×130 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。230~400 メッシュシリカゲルおよび石油エーテル中 15~20% 酢酸エチルを使用して、フラッシュカラムにより粗生成物化合物を精製して、5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (11 g、73% 収率) を薄黄色の固体として生成した：MS (ES) m/z 215.1; 217.1 (1:1; M+H)。

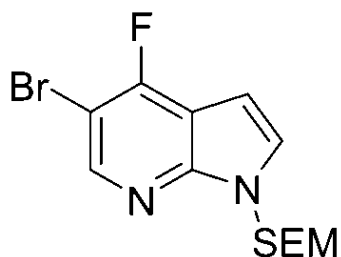
40

【0 4 3 8】

ステップ 5：5-ブロモ-4-フルオロ-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

50

【化 2 0 8】



氷塩混合物を使用して、水素化ナトリウム（2.94 g、73.6 mmol、鉱油中60%）のDMF（110 mL）中懸濁液を0～5℃に冷却した。上記懸濁液に、5-ブロモ-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（11 g、51.1 mmol）を少しずつ加え、反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。次いで、追加の漏斗を使用して、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（13.83 g、82 mmol）を30分間にわたり滴下添加し、反応物を周辺温度で4時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した（2×）。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。石油エーテルを溶離液として使用し、100～200メッシュシリカゲルを使用して、粗生成物化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、5-ブロモ-4-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（16 g、91%収率）を薄黄色の液体として生成した：MS（ES）m/z 345.1；347.1（1：1；M+H）。

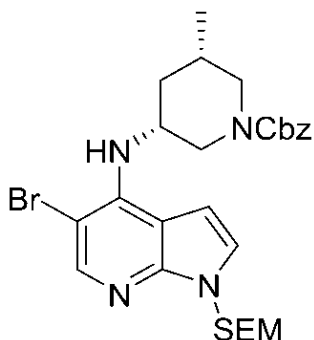
10

20

【0 4 3 9】

ステップ6：ベンジル（3R, 5S）-3-（（5-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 0 9】



30

ベンジル（3R, 5S）-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（13.85 g、55.8 mmol）を、5-ブロモ-4-フルオロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン（16 g、46.5 mmol）のジメチルスルホキシド（96 mL）中攪拌溶液に窒素雰囲気下で加えた。反応物を周辺温度で10分間攪拌し、これに続いてN、N-ジイソプロピルエチルアミン（20.7 mL、116.2 mmol）を加えた。反応混合物を125～130℃にゆっくりと加熱し、窒素雰囲気下で24時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、冷やした水（240 mL）に注ぎ、15分間攪拌し、酢酸エチル（160 mL）を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した（100 mL）。合わせた有機層を水で洗浄し（2×100 mL）、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空下で濃縮して、非常に粘性のシロップ状の塊として粗生成物を得た。100～200メッシュシリカゲルを使用して、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、ベンジル（3R, 5S）-3-（（5-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）-5-メチルピペリジン-1-カルボキ

40

50

シレート (19.5 g、73.3% 収率) を薄黄色の粘性の塊として得た: MS (ES) m/z 573.3; 575.4 (1:1; M+H)。

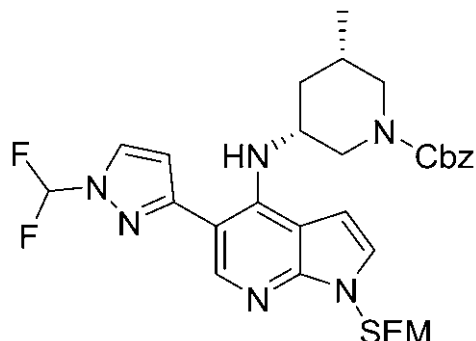
【0440】

ステップ7: ベンジル (3R, 5S) - 3 - ((5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【0441】

【化210】

10



ベンジル (3R, 5S) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.6 g、1.05 mmol) および 1 - (ジフルオロメチル) - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (0.38 g、1.57 mmol) の 1, 4 - ジオキササン (35 mL) 中攪拌溶液に、ビス - (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0.15 g、0.21 mmol) および三塩基性リン酸カリウムの 2 M 水溶液 (0.90 g、4.18 mmol) を加え、混合物を、窒素雰囲気下、80℃で16時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘキサン) を使用することによって、粗材料を精製して、ベンジル (3R, 5S) - 3 - ({5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - イル} アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレートを粘性の薄黄色の液体として得た (0.52 g、81% 収率): MS (ES) m/z 611.3 (M+H)。

20

30

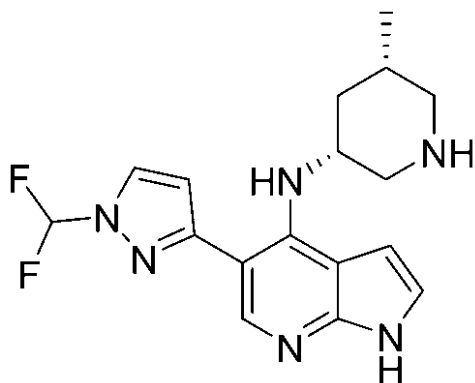
【0442】

ステップ8: 5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - N - ((3R, 5S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3-b] ピリジン - 4 - アミンの調製

40

50

【化 2 1 1】



10

ベンジル (3 R, 5 S) - 3 - ({ 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル } アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.56 g、0.90 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 中溶液を、100 °C で 1 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を 1, 4 - ジオキサン : アンモニア水 (5 mL : 5 mL) に溶解し、周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - ((3 R, 5 S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 1 H -

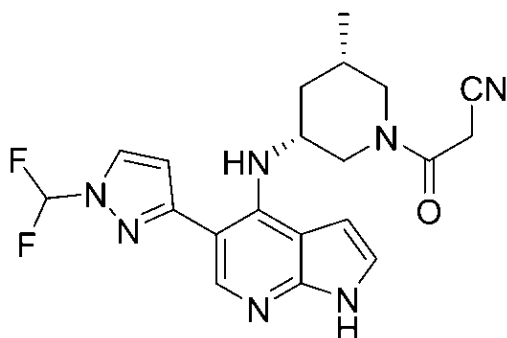
20

【 0 4 4 3 】

ステップ 9 : 3 - ((3 R, 5 S) - 3 - ((5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 4 4 4 】

【化 2 1 2】



30

シアノ酢酸 (0.11 g、1.3 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.16 g、1.04 mmol) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.25 g、1.30 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液を周辺温度で 5 分間攪拌した。次いで 5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - ((3 R, 5 S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0.23 g、0.86 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.36 mL、2.60 mmol) を加え、次いで、生成した混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗材料を精製して、3 - [(3 R, 5 S) - 3 - ({ 5 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル } アミノ) - 5 - メチルピペリ

40

50

ジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリルを白色の固体として得た(0.04g、11%収率); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 90°C でVT) δ 11.17 (br s, 1H), 8.14-8.37 (m, 3H), 7.63-7.94 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 3.60-4.36 (m, 3H), 2.66-2.83 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 2H), 1.65-1.93 (m, 1H), 1.11-1.26 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 414.4 ($M+H$).

分析用条件:

流速: 20.0 mL / 分

カラム: Sunfire C18 19*150*5ミクロン

移動相(A): 水中0.1% TFA

移動相(B): MeCN

10

【0445】

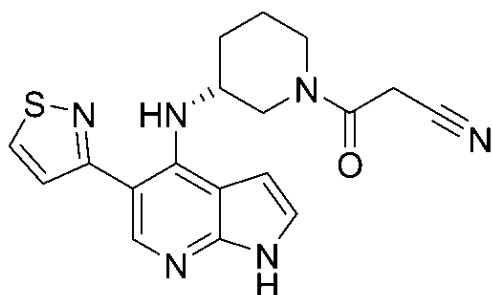
(実施例41)

(R)-3-(3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0446】

【化213】

20

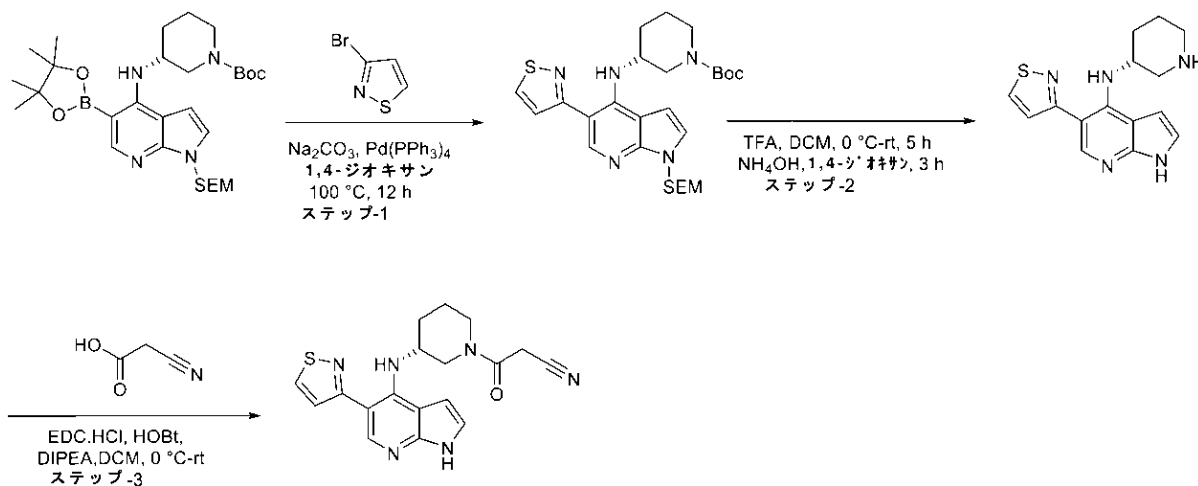


スキーム39. (R)-3-(3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

30

【0447】

【化214】



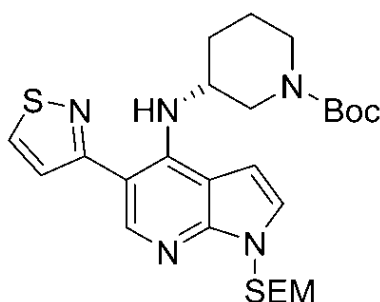
40

ステップ1: tert-ブチル(R)-3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【0448】

【化215】



10

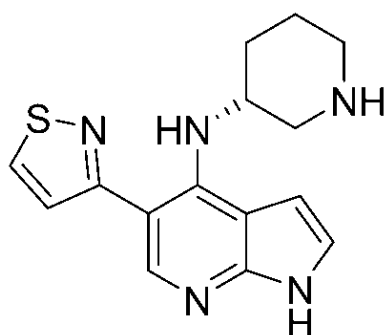
tert-ブチル(R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.72g、1.25mmol)および3-ブロモイソチアゾール(0.3g、1.63mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中攪拌溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.18g、0.25mmol)を加え、これに続いて炭酸ナトリウムの2M水溶液(0.4g、3.77mmol)を加え、反応混合物を100℃で16時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(25%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の液体として得た(0.23g、35%収率):MS(ES)m/z529.9(M+H)。

20

【0449】

ステップ2:(R)-5-(イソチアゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【化216】



30

tert-ブチル(R)-3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.3g、0.56mmol)のジクロロメタン:トリフルオロ酢酸(3.0mL:3.0mL)中攪拌溶液を、周辺温度で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン:アンモニア(3.0mL:3.0mL、水中23%)に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾燥させて、(R)-5-(イソチアゾール-3-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを粘性の褐色の液体として得た(0.22g、粗生成物):MS(ES)m/z300.0(M+H)。

40

【0450】

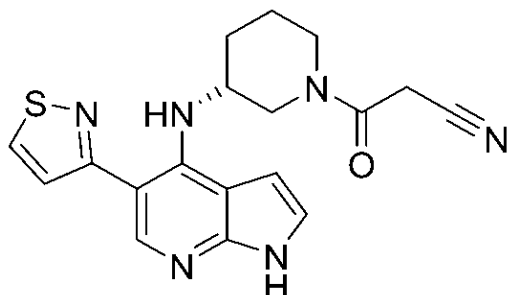
ステップ3:(R)-3-((3-((5-(イソチアゾール-3-イル)-1H-ピロロ

50

〔 2 , 3 - b 〕 ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロ
パンニトリルの調製

〔 0 4 5 1 〕

〔 化 2 1 7 〕



10

シアノ酢酸 (0 . 1 g 、 1 . 0 0 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 1 5 g 、 1 . 1 0 m m o l) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 2 1 g 、 1 . 1 0 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 中溶液を周辺温度で 5 分間攪拌した。次いで (R) - 5 - (イソチアゾール - 3 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 2 2 g 、 0 . 7 3 m m o l) を加え、これに続いて N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 m L 、 2 . 2 0 m m o l) を加え、生成した混合物を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (3 % メタノール / ジクロロメタン) で精製し、 (R) - 3 - (3 - ((5 - (イソチアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 4 g 、 1 6 % 収率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 11.48 (br s , 1 H) , 9.58 (d , J = 6.0 H z , 1 H) , 9.08 (d , J = 4.4 H z , 1 H) , 8.6 (d , J = 12.0 H z , 1 H) , 7.99 (d , J = 4.8 H z , 1 H) , 7.19 (s , 1 H) , 6.67 (s , 1 H) , 4.39 (s , 1 H) , 4.02-3.95 (m , 6 H) , 2.02 (s , 1 H) , 1.72-1.60 (m , 3 H) ; MS (ES) m / z 367.1 (M + H) .

20

30

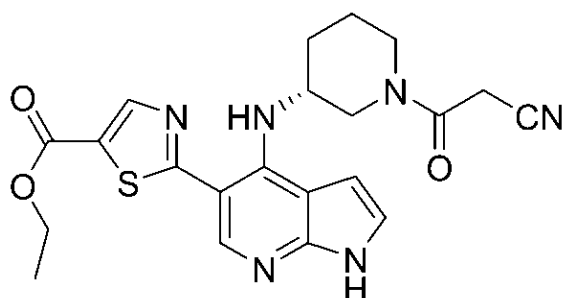
〔 0 4 5 2 〕

(実施例 4 2)

エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレートの調製

〔 0 4 5 3 〕

〔 化 2 1 8 〕



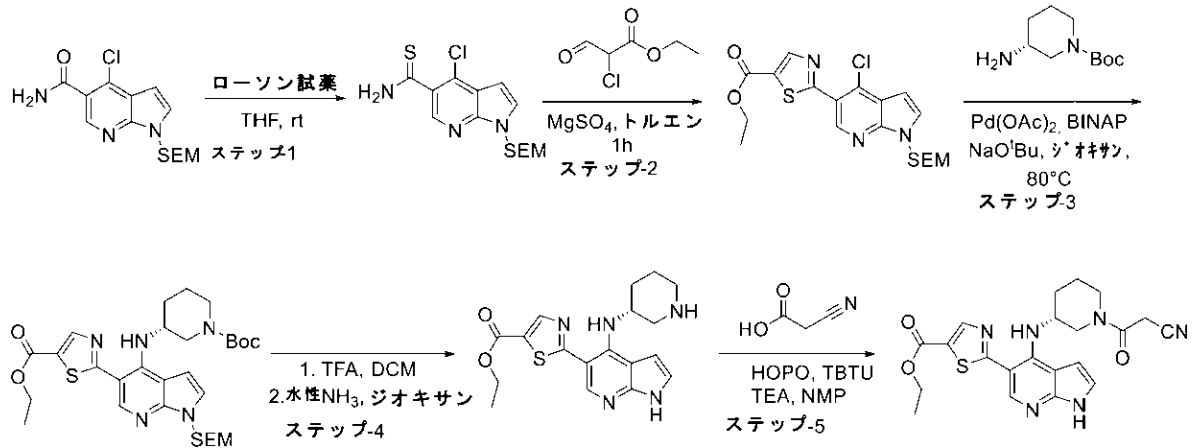
40

スキーム 4 0 . エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレートの調製

〔 0 4 5 4 〕

50

【化 2 1 9】



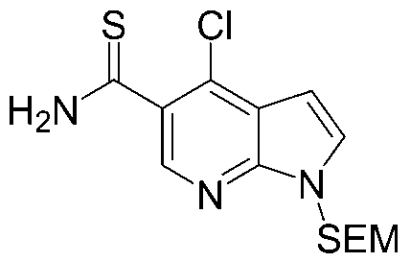
10

ステップ1：4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオアミドの調製

【0455】

【化220】

20



4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (2.0 g、6.1 mmol) およびローソン試薬 (3.73 g、9.20 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中懸濁液を、周辺温度で30分間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオアミドを黄色の固体として得た (1 g、50% 収率) : MS (ES) m/z 342.1 (M+H)。

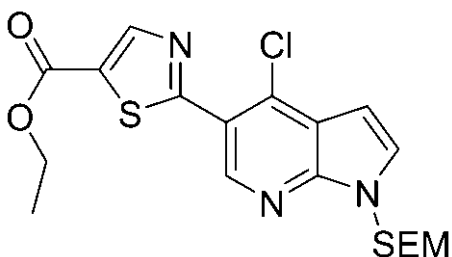
30

【0456】

ステップ2：エチル 2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキシレートの調製

40

【化221】



4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオアミド

50

， 3 - b] ピリジン - 5 - カルボチオアミド (0 . 9 g 、 2 . 6 3 m m o l) およびエチル 2 - クロロ - 3 - オキソプロパノエート (0 . 3 9 g 、 2 . 6 3 m m o l) のトルエン (1 0 m L) 中攪拌溶液に、硫酸マグネシウム (0 . 3 1 7 g 、 2 . 6 3 m m o l) を加え、混合物を窒素雰囲気下、110℃に1時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、エチル 2 - (4 - クロロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレート を黄色の固体として得た (0 . 8 g 、 7 0 % 収率) : M S (E S) m / z 4 3 8 . 1 (M + H) 。

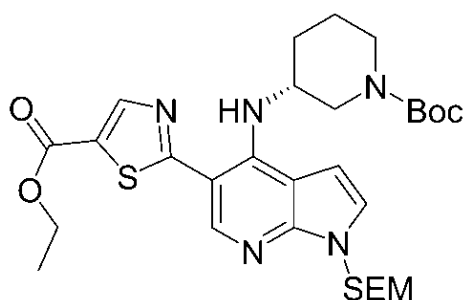
10

【 0 4 5 7 】

ステップ 3 : エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレートの調製

【 0 4 5 8 】

【 化 2 2 2 】



20

2 0 m L マイクロ波バイアル内で、エチル 2 - (4 - クロロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレート (0 . 6 0 g 、 1 . 3 7 m m o l) 、 t e r t - ブチル (R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 4 1 1 g 、 2 . 0 5 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 5 g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 (2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル) (0 . 1 3 g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 t e r t - ブトキシドナトリウム (0 . 3 9 g 、 4 . 1 1 m m o l) および 1 , 4 - ジオキシン (7 m L) を合わせ、生成した混合物を 8 0 ° C で 1 時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、エチル (R) - 2 - (4 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た (0 . 2 3 g 、 2 8 % 収率) : M S (E S) m / z 6 0 2 . 3 (M + H) 。

30

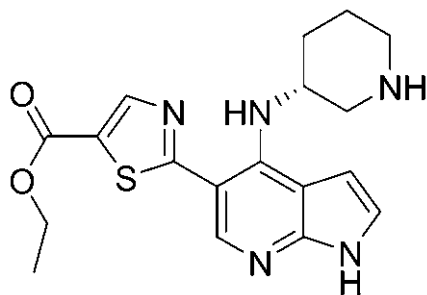
40

【 0 4 5 9 】

ステップ 4 : エチル (R) - 2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) チアゾール - 5 - カルボキシレートの調製

50

【化 2 2 3】

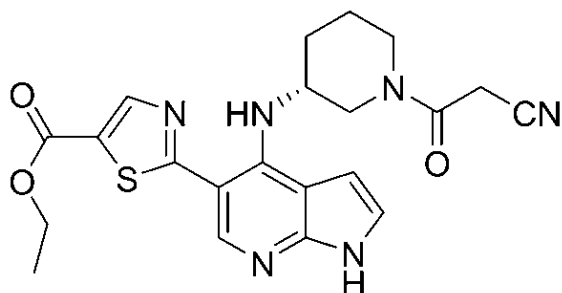


エチル 2- (4- ((1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) チアゾール-5-カルボキシレート (0.15 g、0.24 mmol) のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸 (3.0 mL：3.0 mL) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサン：アンモニア水 (5.0 mL：4.0 mL、水中 23%) に溶解し、周辺温度で 16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、エチル (R) -2- (4- (ピペリジン-3-イルアミノ) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) チアゾール-5-カルボキシレートを褐色の固体として得た (0.15 g、粗生成物)：MS (ES) m/z 372.1 (M+H)。

【0 4 6 0】

ステップ 5：エチル (R) -2- (4- ((1- (2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) チアゾール-5-カルボキシレートの調製

【化 2 2 4】



シアノ酢酸 (0.05 g、0.60 mmol)、1-ヒドロキシ-2-ピリドン (0.05 g、0.48 mmol) および 2- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート (0.15 g、0.48 mmol) の N-メチルピロリドン (5 mL) 中攪拌溶液に、エチル 2- (4- (ピペリジン-3-イルアミノ) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) チアゾール-5-カルボキシレート (0.15 g、0.40 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.16 mL、1.21 mmol) を加え、攪拌を周辺温度で 2 時間継続した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (10% メタノール／ジクロロメタン) で精製して、エチル (R) -2- (4- ((1- (2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) チアゾール-5-カルボキシレートを薄黄色の固体として得た (0.02 g、10% 収率)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.57 (s, 1H), 9.71 (m, 1H), 8.43-8.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.30-4.35 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.29-1.33 (t, J = 7.2 Hz,

3 H); MS (ES) m/z 439.1 (M+H).

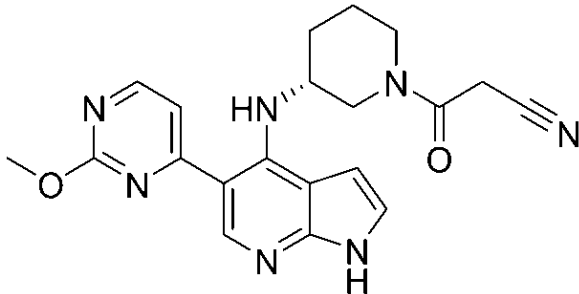
【0461】

(実施例43)

(R)-3-(3-(5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0462】

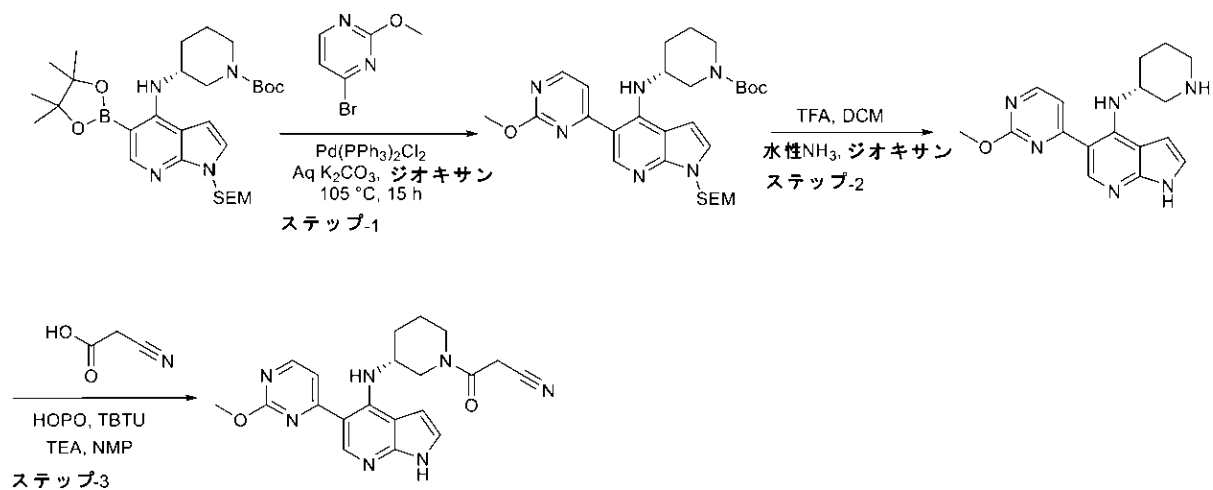
【化225】



10

スキーム41. (R)-3-(3-(5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化226】

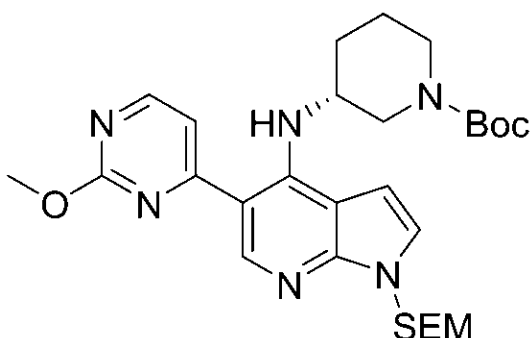


30

ステップ1: tert-ブチル(R)-3-(5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0463】

【化227】



50

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 3 6 g 、 2 . 3 8 mmol) および 4 - ブロモ - 2 - メトキシピリミジン (0 . 3 0 g 、 1 . 5 8 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (1 5 mL) 中攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0 . 2 2 g 、 0 . 3 2 mmol) および炭酸カリウムの 2 M 水溶液 (0 . 8 7 g 、 6 . 3 2 mmol) を加え、混合物を 1 0 5 °C で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを粘性の薄黄色の液体として得た (0 . 6 2 g 、 7 0 % 収率) : MS (ES) m / z 5 5 5 . 5 (M + H) 。

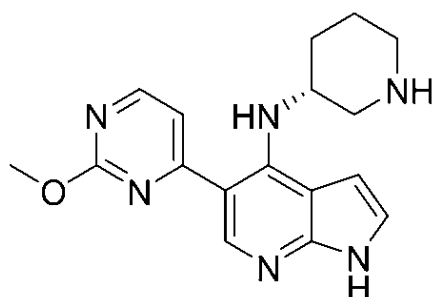
10

【 0 4 6 4 】

ステップ 2 : (R) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【 化 2 2 8 】

20



tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 3 g 、 0 . 5 4 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (3 mL : 3 mL) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (3 mL : 3 mL 、 水中 2 3 %) に溶解し、次いで周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを粘着性の褐色の液体として得た (0 . 1 8 g 、 粗生成物) : MS (ES) m / z 3 2 5 . 2 (M + H) 。

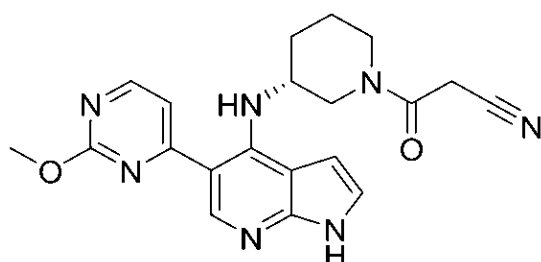
30

【 0 4 6 5 】

ステップ 3 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

40

【 化 2 2 9 】



50

シアノ酢酸 (0.03 g、0.32 mmol)、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド (0.03 g、0.32 mmol) および O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (0.11 g、0.32 mmol) の N-メチルピロリドン (4 mL) 中溶液を、周辺温度で 5 分間攪拌した。次いで、(R)-5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン (0.08 g、0.25 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.1 mL、0.74 mmol) を加えた。生成した混合物を周辺温度で 16 時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5% メタノール/ジクロロメタン) で精製して、(R)-3-(3-(5-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.04 g、15% 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 100°C で VT) δ 11.27 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.44-8.59 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.16-4.27 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.58-1.95 (m, 4H); MS (ES) m/z 392.2 (M+H).

10

【0466】

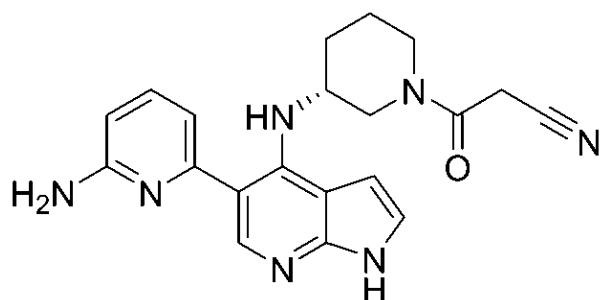
(実施例 44)

(R)-3-(3-(5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

20

【0467】

【化230】



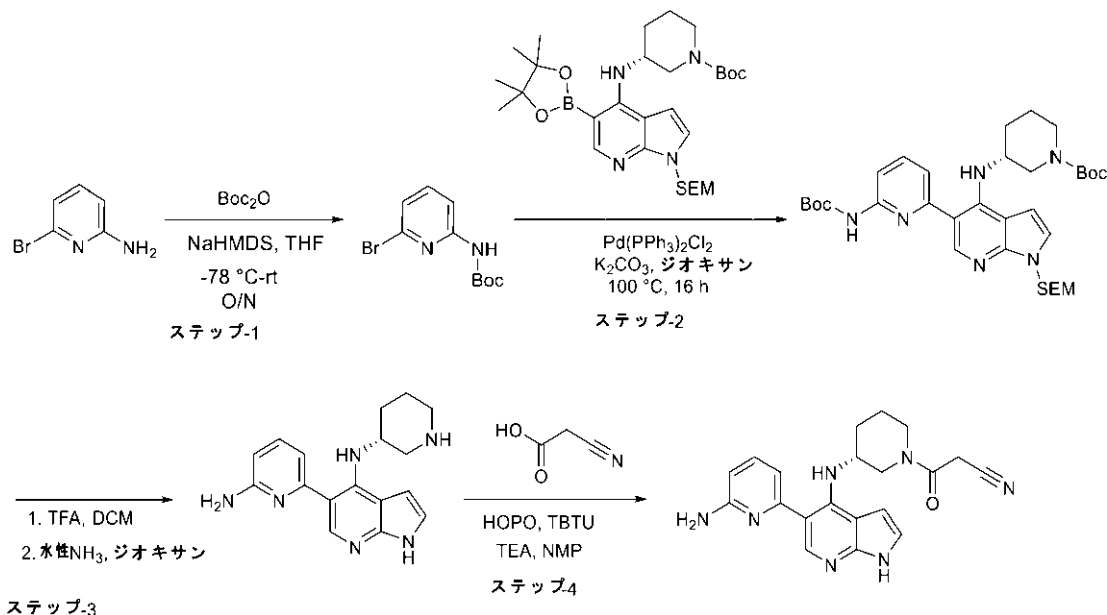
30

スキーム 42. (R)-3-(3-(5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

40

50

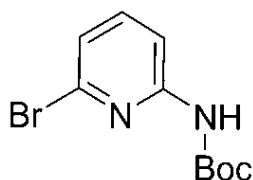
【化 2 3 1】



10

ステップ1: tert-ブチル (6-ブロモピリジン-2-イル) カルバメートの調製
【0468】
【化 2 3 2】

20



ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (6.1 mL、6.13 mmol、THF 中 1.0 M) を 6-ブロモピリジン-2-アミン (0.70 g、4.09 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中溶液に -78 °C で加え、混合物を 0.5 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した二炭酸ジ-tert-ブチル (0.98 g、4.50 mmol) の溶液を -78 °C で加え、次いで混合物を周辺温度にゆっくりと温め、16 時間攪拌した。反応混合物を飽和した塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (6-ブロモピリジン-2-イル) カルバメートを無色の半固体として得た: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); MS (ES) m/z 174.2 (M-Boc).

30

40

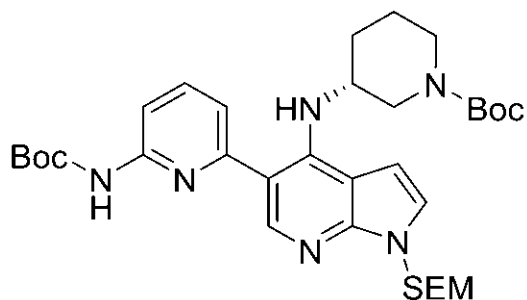
【0469】

ステップ2: tert-ブチル (R)-3-((5-(6-(tert-butoxycarbonyl)amino)pyridin-2-yl)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0470】

50

【化 2 3 3】



10

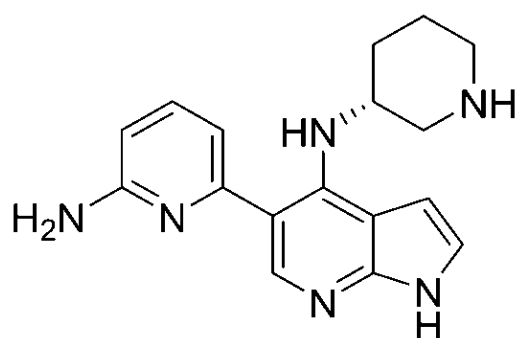
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g 、 2 . 1 9 m m o l) および tert-ブチル (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) カルバメート (0 . 4 g 、 1 . 5 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) 中攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0 . 2 g 、 0 . 2 9 m m o l) および炭酸カリウムの 2 M 水溶液 (0 . 8 1 g 、 5 . 8 4 m m o l) を加え、混合物を 1 0 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを粘着性の薄い液体として得た (0 . 4 2 g 、 4 5 % 収率) : M S (E S) m / z 6 3 9 . 4 (M + H) 。

20

【 0 4 7 1 】

ステップ 3 : (R) - 5 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 2 3 4】



30

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 4 2 g 、 0 . 6 6 m m o l) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (4 m L : 4 m L) 中溶液を、周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (5 m L : 5 m L 、 水中 2 3 %) に溶解し、溶液を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンをオフホワイト色の固体として得た (0 . 4 5 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 3 0 9 . 2 (M + H) 。

40

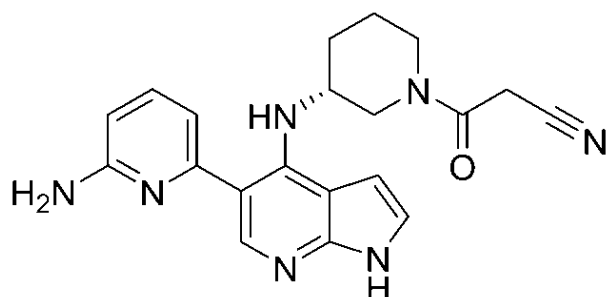
【 0 4 7 2 】

50

ステップ4：(R)-3-(3-((5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0473】

【化235】



10

シアノ酢酸(0.07g、0.84mmol)、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド(0.08g、0.71mmol)および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアミニウムテトラフルオロボレート(0.27g、0.84mmol)のN-メチルピロリドン(5mL)中溶液を周辺温度で5分間攪拌した。次いで、(R)-5-(6-アミノピリジン-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.08g、0.25mmol)を加え、これに続いてトリエチルアミン(0.27mL、1.95mmol)を加え、生成した混合物を周辺温度で18時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(10%メタノール/ジクロロメタン)で精製し、(R)-3-(3-((5-(6-アミノピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.11g、45%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 70°CでVT) δ 11.11 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.34-6.36 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 3H); MS (ES) m/z 376.2 (M+H).

20

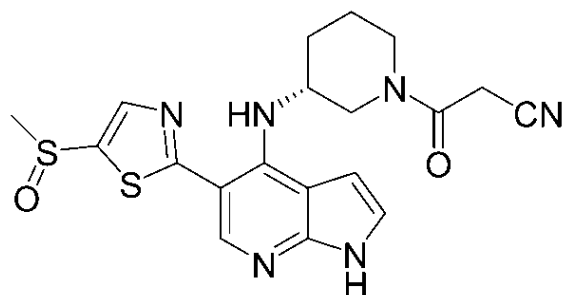
30

【0474】

(実施例45)

3-((3R)-3-((5-(5-(メチルスルフィニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化236】



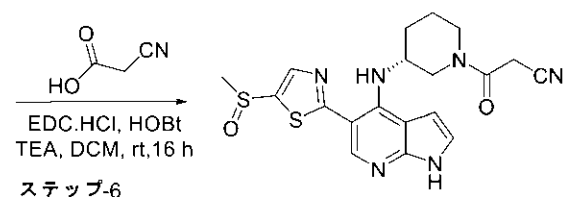
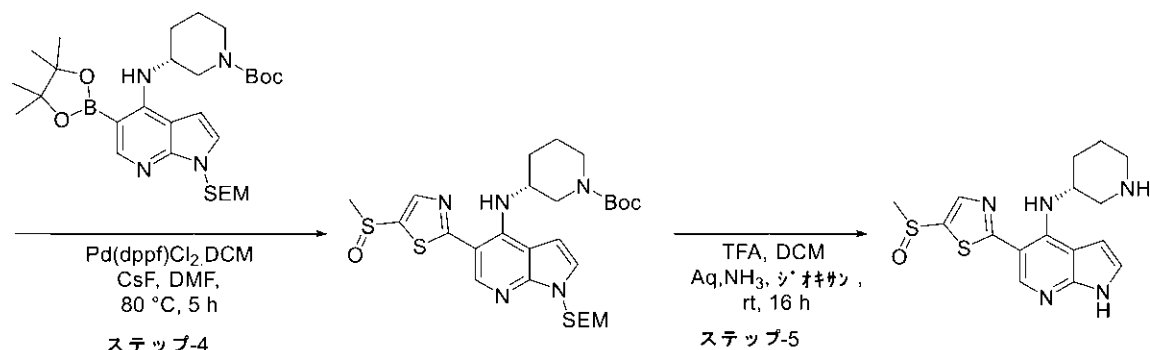
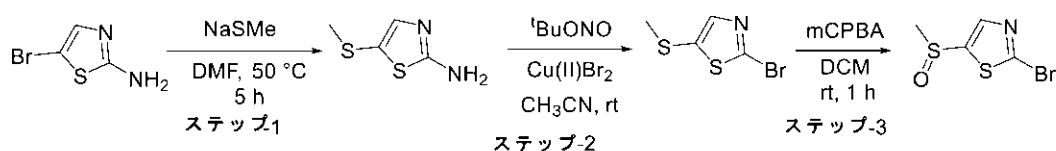
40

スキーム43. 3-((3R)-3-((5-(5-(メチルスルフィニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

50

【 0 4 7 5 】

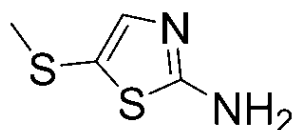
【 化 2 3 7 】



ステップ 1 : 5 - (メチルチオ) チアゾール - 2 - アミンの調製

【 0 4 7 6 】

【 化 2 3 8 】

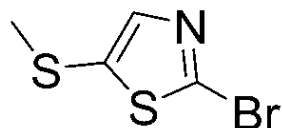


5 - ブロモチアゾール - 2 - アミン (4 . 5 g 、 2 5 . 1 4 m m o l) およびナトリウムチオメトキシド (3 . 5 2 g 、 5 0 . 2 8 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中溶液を、 5 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、5 - (メチルチオ) チアゾール - 2 - アミンを褐色の固体として得た (1 . 5 g 、 4 1 % 収率) : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 7.08 (s , 1 H) , 2.36 (s , 3 H) .

【 0 4 7 7 】

ステップ 2 : 2 - ブロモ - 5 - (メチルチオ) チアゾールの調製

【 化 2 3 9 】



10

20

30

40

50

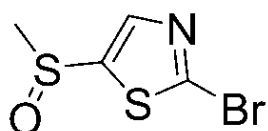
5-(メチルチオ)チアゾール-2-アミン (1.5 g、10.27 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 中撹拌溶液に、亜硝酸tert-ブチル (1.58 g、15.40 mmol) を0℃で加え、混合物を15分間撹拌した。臭化銅(II) (6.87 g、30.81 mmol) を加え、混合物を0℃で3時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、2-ブロモ-5-(メチルチオ)チアゾールをオレンジ色の油状物質として得た (0.75 g、34% 収率) : MS (ES) m/z 209.8; 211.0 (1:1; M+H)。

【0478】

10

ステップ3: 2-ブロモ-5-メタンスルフィニル-1,3-チアゾールの調製

【化240】



2-ブロモ-5-(メチルチオ)-1,3-チアゾール (0.59 g、2.81 mmol) およびメタクロロ過安息香酸 (0.48 g、2.81 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液を、周辺温度で1時間撹拌した。反応混合物を炭酸水素塩飽和溶液でクエンチし、30分間撹拌した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-5-メタンスルフィニル-1,3-チアゾール (0.35 g 粗生成物) を粘性の無色の液体として得た : MS (ES) m/z 226.0; 228.0 (1:1; M+H)。

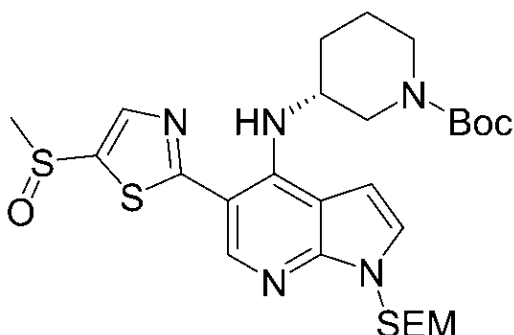
20

【0479】

ステップ4: tert-ブチル (3R)-3-((5-(5-(メチルスルフィニル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製

【化241】

30



(3R)-1-メチル-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)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-アミン (1.5 g、2.62 mmol) および2-ブロモ-5-メタンスルフィニル-1,3-チアゾール (0.39 g、1.75 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4.00 mL) 中撹拌溶液に、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (0.28 g、0.35 mmol) およびフッ化セシウム (1.06 g、6.99 mmol) を加え、生成した混合物を80℃で5時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフ

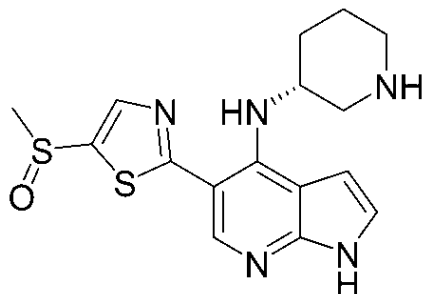
40

50

ィー（５０％酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗生成物を精製して、*tert*-ブチル（３Ｒ）－３－{〔５－（５－メタンスルフィニル－１，３－チアゾール－２－イル）－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－イル〕アミノ}ピペリジン－１－カルボキシレートを褐色着色された液体として得た（０．１２ｇ、１１％、収率）：MS（ES）*m/z* ５９３．４（*M*＋*H*）。
【０４８０】

ステップ５：５－（５－（メチルスルフィニル）チアゾール－２－イル）－*N*－（（*R*）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－アミンの調製
【化２４２】

10

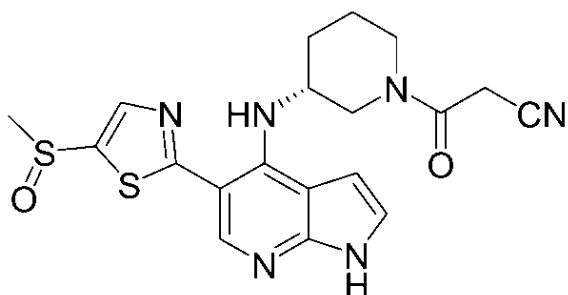


tert-ブチル（３Ｒ）－３－{〔５－（５－メタンスルフィニル－１，３－チアゾール－２－イル）－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－イル〕アミノ}ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１２ｇ、０．２０mmol）のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸（２mL：２mL）中溶液を、周辺温度で３時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を１，４－ジオキサン：アンモニア水（３mL：３mL、水中２３％）に溶解し、次いで周辺温度で１６時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（３Ｒ）－*N*－〔５－（５－メタンスルフィニル－１，３－チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－イル〕ピペリジン－３－アミンを粘着性の固体として得た（０．２ｇ、粗生成物）：MS（ES）*m/z* ３６２．１（*M*＋*H*）。
【０４８１】

20

ステップ６：３－（（３Ｒ）－３－（（５－（５－（メチルスルフィニル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリルの調製
【０４８２】
【化２４３】

30



40

２－シアノ酢酸（０．０４ｇ、０．４５mmol）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（０．０５ｇ、０．３０mmol）のジクロロメタン（５mL）中溶液を、２分間攪拌した。次いで、（３Ｒ）－*N*－〔５－（５－メタンスルフィニル－１，３－チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－*b*〕ピリジン－４－イル〕ピペリジン－３－アミン（０．１ｇ、０．３mmol）、*N*－（３－ジメチルアミノプロピル）－*N*'－エチルカルボジイミド塩酸塩（０．０８ｇ、０．４１mmol）およびトリエチルアミン（０．１１ｇ、１．１１mmol）を加え、混合物を周辺温度で１６時間攪拌した。反応混合物

50

を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、3-((3R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを薄黄色の固体として得た(5mg、4%収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.91-6.11 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.12-4.50 (m, 1H), 3.75-4.22 (m, 2H), 3.42-3.72 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.45-1.82 (m, 2H); MS (ES) m/z 429.2 (M+H).

10

分析用条件:

流速: 0.3 mL / 分

カラム: Ascend Express C18 (50mm × 2.1mm × 2.73 μm)

移動相 (A): 水中 0.1% ギ酸

移動相 (B): MeCN

【0483】

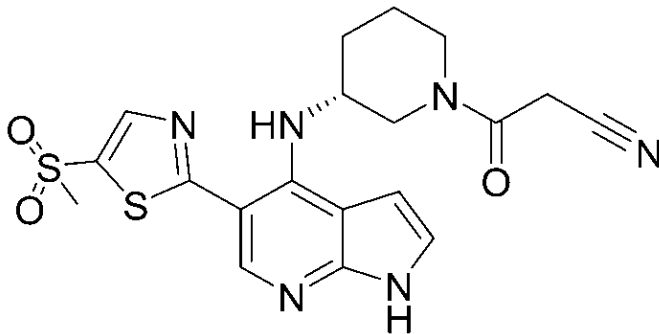
(実施例 46)

(R)-3-((3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

20

【0484】

【化244】



30

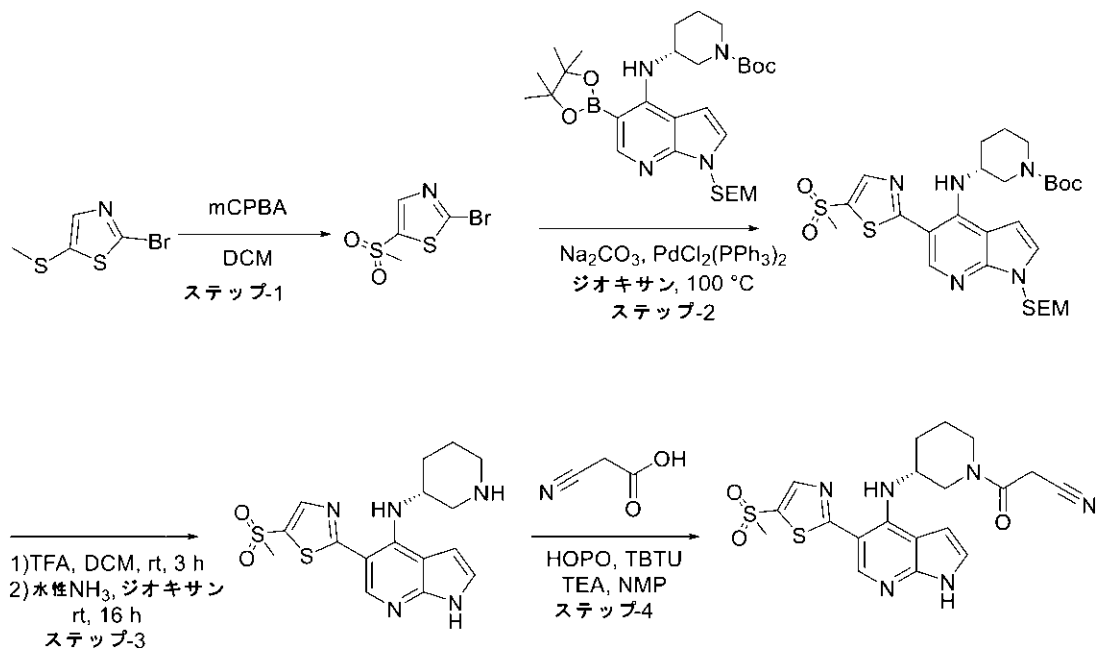
スキーム 44. (R)-3-((3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0485】

40

50

【化 2 4 5】



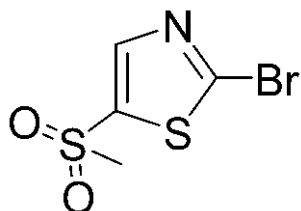
10

20

ステップ 1 : 2-ブロモ-5-(メチルスルホニル)チアゾールの調製

【0486】

【化 2 4 6】



30

2-ブロモ-5-(メチルチオ)-1,3-チアゾール (0.59 g、2.81 mmol) およびメタクロロ過安息香酸 (1.2 g、7.02 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中溶液を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素塩飽和溶液でクエンチし、30分間攪拌した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、2-ブロモ-5-メタンスルホニル-1,3-チアゾール (0.35 g 粗生成物) をオフホワイト色の固体として得た (0.45 g、70% 収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 3.45 (s, 3H).

【0487】

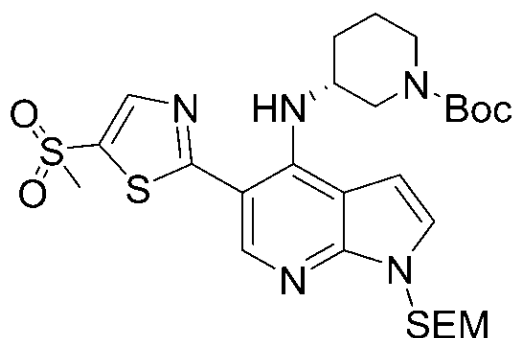
ステップ 2 : tert-ブチル (R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

40

【0488】

50

【化 2 4 7】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1. 7 g、3. 09 mmol)、炭酸カリウム (1. 14 g、8. 28 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0. 30 g、0. 41 mmol) および 2 - ブロモ - 5 - (メチルスルホニル) チアゾール (0. 5 g、2. 07 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、封管内で、110℃で加熱した。16時間後、反応物を周辺温度に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート) を粘性の褐色の液体として得た (0. 55 g、30% 収率) : MS (ES) m / z 608. 3 (M + H)。

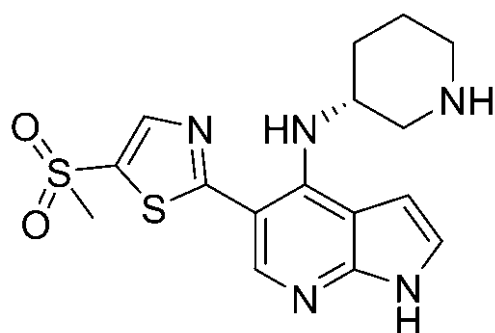
20

【0489】

ステップ3 : (R) - 5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

【化 2 4 8】

30



40

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0. 55 g、0. 91 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (5. 0 mL : 5. 0 mL) 中溶液を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1, 4 - ジオキサン : アンモニア水 (5 mL : 5 mL) に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを粘性の褐色の固体として得た (0. 6 g、粗生成物) : MS (ES) m / z 378. 1 (M + H)。

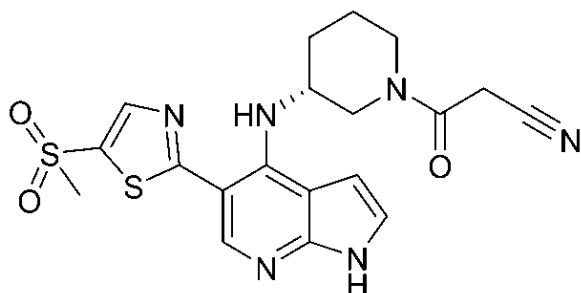
50

【0490】

ステップ4：(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0491】

【化249】



10

シアノ酢酸(0.03g、0.39mmol)、1-ヒドロキシ-2-ピリドン(0.03g、0.31mmol)および2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルアンモニウム(tetramethylammonium)テトラフルオロボレート(0.10g、0.31mmol)のN-メチルピロリドン(5mL)中攪拌溶液に、(R)-5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.1g、0.26mmol)を加え、これに続いてトリエチルアミン(0.11mL、0.79mmol)を加え、生成した混合物を周辺温度で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを黄色の固体として得た(0.01g、10%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 100℃でVT) δ 11.58 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.54-4.44 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 1.21-2.04 (m, 5H); MS (ES) m/z 445.1 (M+H).

20

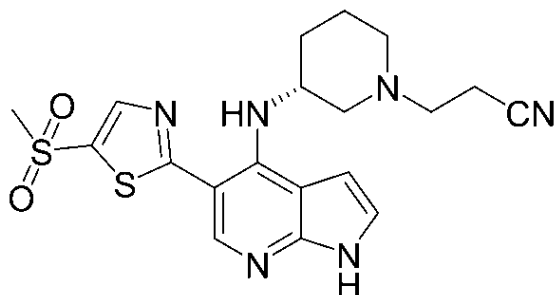
30

【0492】

(実施例47)

(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【化250】



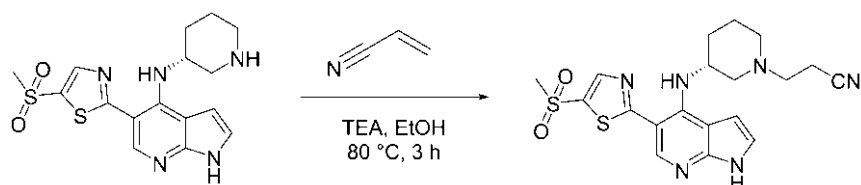
40

スキーム45。(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0493】

50

【化 2 5 1】

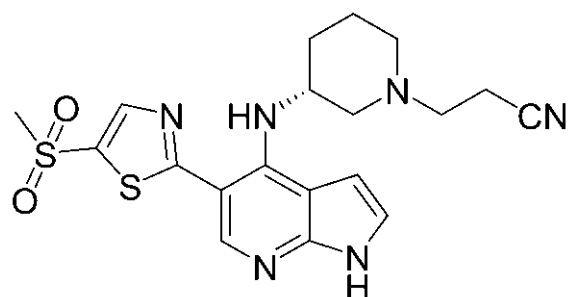


(R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリルの調製

10

【 0 4 9 4 】

【化 2 5 2】



20

(R) - 5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 g 、 0 . 2 6 m m o l 、 実施例 4 6 、 ステップ 3) のエタノール (3 m L) 中溶液に、アクリロニトリル (0 . 1 4 g 、 2 . 6 5 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 0 6 m l 、 0 . 7 9 m m o l) を加え、溶液を 8 0 ° C で 3 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) チアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 3 g 、 2 5 %) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.37-2.67 (m, 4H), 1.80-2.04 (m, 2H), 1.16-1.30 (s, 3H); MS (ES) m/z 431.2 (M+H).

30

分析用条件:

流速: 20.0 mL / 分

カラム: AscendTM Express C18 (50 mm × 2.1 mm × 2.7 μ m)

移動相 (A): 水中 1% アンモニア

移動相 (B): MeCN

40

【 0 4 9 5 】

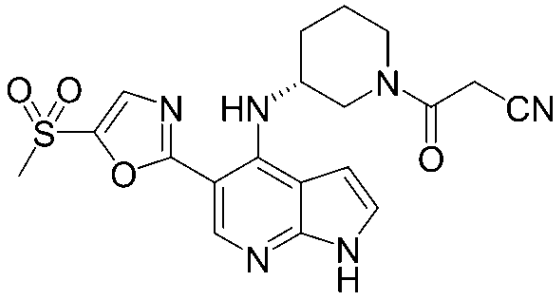
(実施例 4 8)

(R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【 0 4 9 6 】

50

【化 2 5 3】

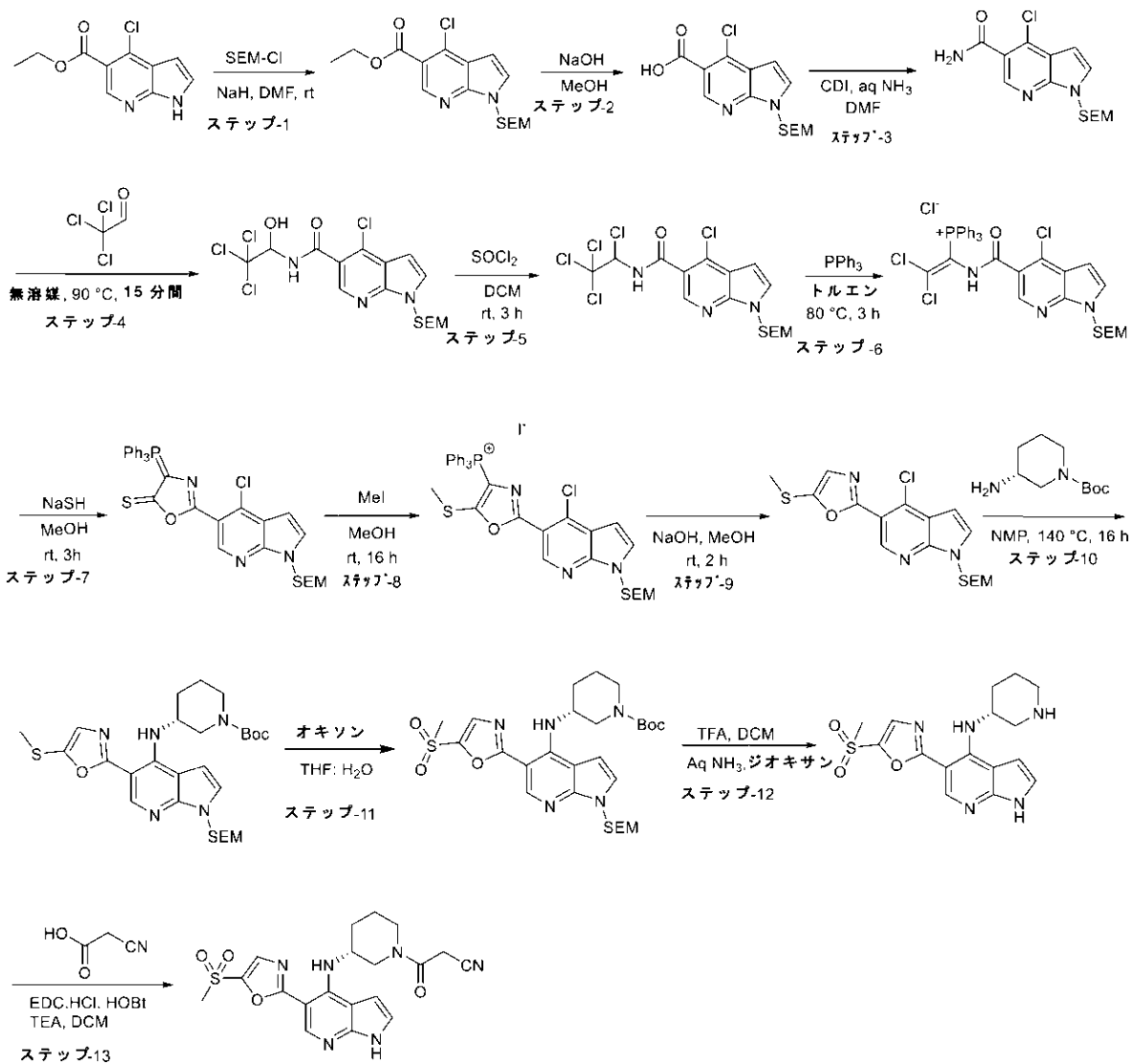


10

スキーム 46. (R)-3-(3-(5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【0497】

【化 2 5 4】



20

30

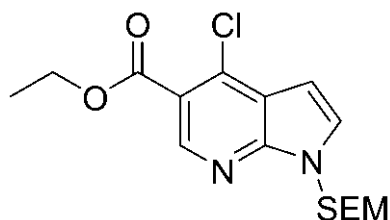
40

ステップ1: エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレートの調製

【0498】

50

【化 2 5 5】



水素化ナトリウム（2.14 g、89.28 mmol、鉱油中 60%）の N, N-ジメチルホルムアミド（75 mL）中撹拌懸濁液に、エチル 4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレート（10 g、44.64 mmol）を 0℃で加えた。0.5 時間の撹拌後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（8.7 mL、55.34 mmol）を 0℃で加え、反応物を 2 時間撹拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（15% 酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗生成物を精製して、エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレートを無色の液体として得た（7.8 g、49% 収率）：MS (ES) m/z 355.1 (M+H)。

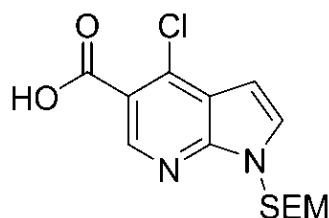
10

【0 4 9 9】

ステップ 2：4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸の調製

20

【化 2 5 6】



エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレート（7.8、21.91 mmol）のメタノール（80 mL）中溶液に、水酸化ナトリウムの 2 M 水溶液（4.38 g、109.55 mmol）を加え、混合物を周辺温度で 5 時間撹拌した。反応物を濃縮して、揮発物を除去して、残渣を得、これを水に溶解し、1 N 塩酸で酸性化して、pH 約 3 を調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た（6.3 g、88% 収率）：MS (ES) m/z : 327.1 (M+H)。

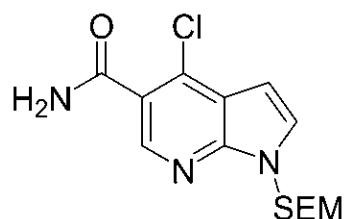
30

【0 5 0 0】

ステップ 3：4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドの調製

40

【化 2 5 7】



4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2

50

， 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (6.3 g、19.32 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (4.7 g、28.98 mmol) のジメチルホルムアミド (30 mL) 中溶液を、周辺温度で1時間攪拌した。アンモニア (10 mL、水中23%) を加え、これに続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (5.0 mL、28.98 mmol) を加え、溶液を3時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、オフホワイト色の固体を得た (4.56 g、72%、収率) : MS (ES) m/z : 326.1 (M+H)。

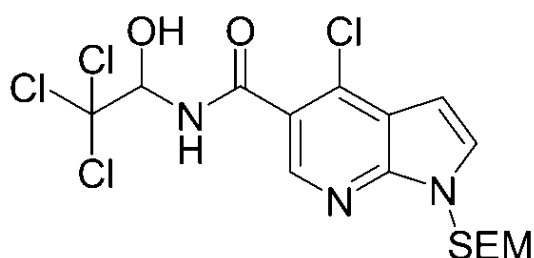
【0501】

ステップ4 : 4-クロロ-N-(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドの調製

10

【0502】

【化258】



20

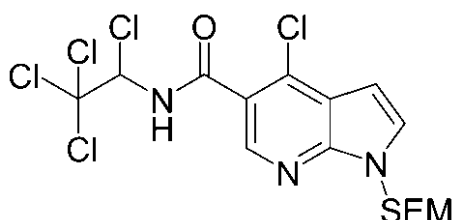
4-クロロ-N-(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (3.0 g、9.21 mmol) および2, 2, 2-トリクロロアセトアルデヒド (1.36 g、9.21 mmol) の固体混合物を、溶融が完了するまで90℃に加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、4-クロロ-N-(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た (2 g、47% 収率) : MS (ES) m/z : 474.2 (M+H)。

30

【0503】

ステップ5 : 4-クロロ-N-(1, 2, 2, 2-テトラクロロエチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドの調製

【化259】



40

4-クロロ-N-(2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (1.30 g、2.75 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0.24 mL、3.30 mmol) を加え、溶液を周辺温度で攪拌した。3時間後、反応物を窒素雰囲気下、減圧下で濃縮して、4-クロロ-N-(1, 2, 2, 2-テトラクロロエチル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを無色のゴム状物質として得

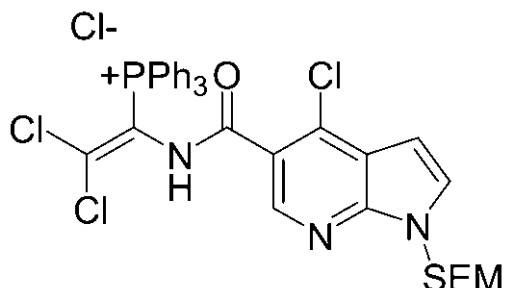
50

た（１．３５ｇ、粗生成物）。粗生成物はさらに精製せずに次のステップで使用した。

【０５０４】

ステップ６：（２，２－ジクロロ－１－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－カルボキサミド）ビニル）トリフェニルホスホニウムクロリドの調製

【化２６０】



10

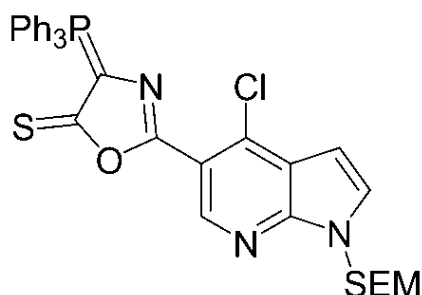
４－クロロ－Ｎ－（１，２，２，２－テトラクロロエチル）－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－カルボキサミド（１．３５ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）のトルエン（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン（０．７２ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を８０℃に加熱した。３時間後、反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、（２，２－ジクロロ－１－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－カルボキサミド）ビニル）トリフェニルホスホニウムクロリドを無色のゴム状物質として得た（２．０７ｇ、粗生成物）：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６８２．４（Ｍ－Ｃｌ）。

20

【０５０５】

ステップ７：２－（４－クロロ－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－４－（トリフェニル－λ^５－ホスファニリデン）－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－５－チオンの調製

【化２６１】



30

（２，２－ジクロロ－１－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－カルボキサミド）ビニル）トリフェニルホスホニウムクロリド（２．０ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）のメタノール（４５ｍＬ）中攪拌溶液に、ナトリウムヒドロスルフィド（０．５ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を周辺温度で攪拌した。３時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（５０％酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗生成物を精製して、２－（４－クロロ－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－４－（トリフェニル－λ^５－ホスファニリデン）－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－５－チオンを薄黄色の粘性の液体として得た（１．２３ｇ、６５％収率）：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６４２．２（Ｍ＋Ｈ）。

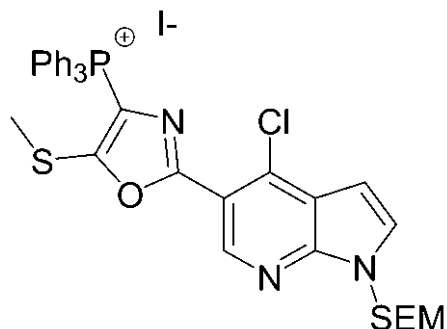
40

【０５０６】

50

ステップ 8：（２－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－５－（メチルチオ）オキサゾール－４－イル）トリフェニルホスホニウムヨウ化物の調製

【化 2 6 2】



10

２－（４－クロロ－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－４－（トリフェニル－λ⁵－ホスファニリデン）－４，５－ジヒドロ－１，３－オキサゾール－５－チオン（１．３５ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、ヨードメタン（０．９ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を周辺温度で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で乾燥濃縮して、〔２－（４－クロロ－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－５－（メチルスルファニル）－１，３－オキサゾール－４－イル〕トリフェニルホスファニウムヨウ化物を粘性の薄黄色の液体として得た（１．５０ｇ、粗生成物）：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：６５６．２（Ｍ－Ｉ）。

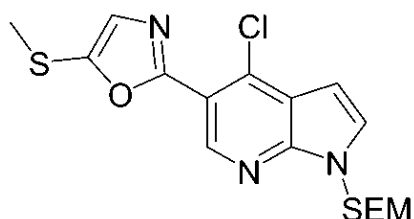
20

【０５０７】

ステップ 9：２－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－５－（メチルチオ）オキサゾールの調製

【０５０８】

【化 2 6 3】



30

２－（４－クロロ－１－{〔２－（トリメチルシリル）エトキシ〕メチル}－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－５－（メチルスルファニル）－１，３－オキサゾール－４－イル〕トリフェニルホスファニウムヨウ化物（１．５０ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）中撹拌溶液に、水酸化ナトリウムの２Ｍ水溶液（０．３６ｇ、９．１３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を周辺温度で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（１０％酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、２－（４－クロロ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）－５－（メチルチオ）オキサゾールを薄黄色の液体として得た（０．２２ｇ、２４％収率）：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ：３９６．１（Ｍ＋Ｈ）。

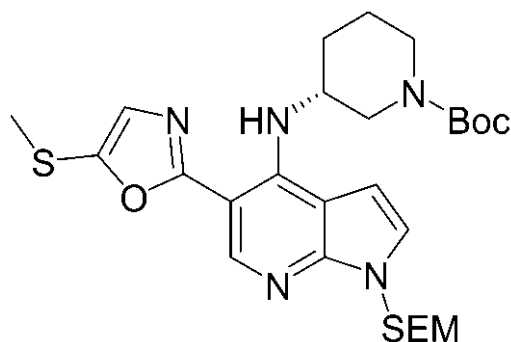
40

【０５０９】

ステップ 10：tert-ブチル（R）－３－（（５－（５－（メチルチオ）オキサゾール－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－１Ｈ－ピロロ

50

【2, 3-b】ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製
【化264】



10

10 mL バイアル内で、2-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-5-(メチルスルファニル)-1, 3-オキサゾール (0.4 g、1.01 mmol)、tert-ブチル (3R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (0.4 g、2.02 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.39 g、3.03 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (10 mL) 中溶液を、140℃に16時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、tert-ブチル (3R)-3-({5-[5-(メチルスルファニル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た (0.41 g、72% 収率) : MS (ES) m/z : 560.5 (M+H)。

20

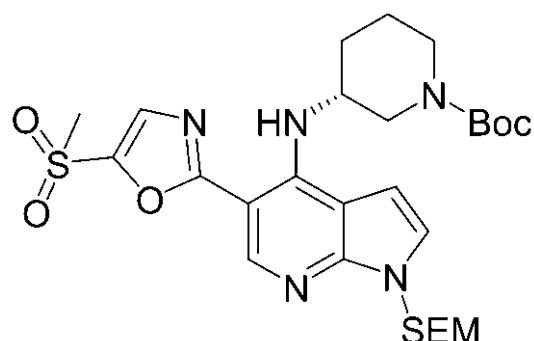
【0510】

ステップ11: tert-ブチル (R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

30

【0511】

【化265】



40

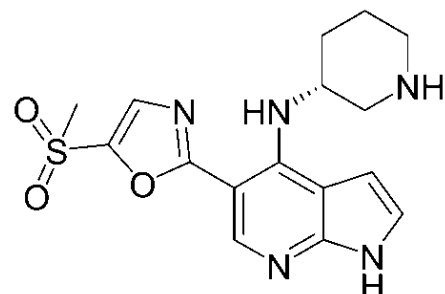
tert-ブチル (3R)-3-({5-[5-(メチルスルファニル)-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.38 g、0.68 mmol) のテトラヒドロフラン:水 (10 mL : 3 mL) 中攪拌溶液に、オキソン (1.68 g、2.72 mmol) を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、tert-ブチ

50

ル (3R) - 3 - { [5 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレート を薄黄色の粘着性の固体として得た (0.32 g、80% 収率) : MS (ES) m/z : 592.5 (M+H)。

【0512】

ステップ12 : (R) - 5 - (5 - (メチルスルホニル) オキサゾール - 2 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製
【化266】



10

tert-ブチル (3R) - 3 - { [5 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.26 g、439 μmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (5 mL : 5 mL) 中溶液を、周辺温度で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン : アンモニア水 (5 mL : 5 mL (水中23%)) に溶解し、溶液を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾燥し、(3R) - N - [5 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] ピペリジン - 3 - アミンを無色の粘着性の固体として得た (0.32 g、80% 収率) : MS (ES) m/z : 362.2 (M+H)。

20

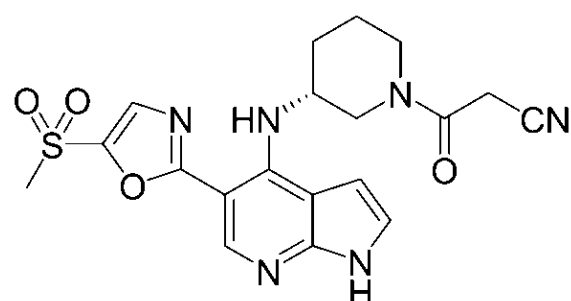
【0513】

ステップ13 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - (メチルスルホニル) オキサゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパニトリルの調製

30

【0514】

【化267】



40

2-シアノ酢酸 (0.04 g、0.45 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.06 g、0.4 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液を、2分間攪拌した。次いで (3R) - N - [5 - (5 - メタンスルホニル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] ピペリジン - 3 - アミン (0.11 g、0.30 mmol)、N - (3-ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.09 g、0.46 mmol) およびトリエチルアミン (0.18 mL、1.12 mmol) を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混

50

合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーで粗材料を精製して、3-[(3R)-3-{[5-(5-メタンスルホニル-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.03 g、60%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°CでVT) δ 11.58 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.24-4.43 (m, 1H), 3.71-4.05 (m, 3H), 3.41-3.55 (m, 6H), 2.80-2.11 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 3H); MS (ES) m/z 429.1 (M+H).

分析用条件:

流速: 0.3 mL/分

カラム: Ascendis Express C18 (50 mm $\times$ 2.1 mm $\times$ 2.7 μ m)

移動相(A): 水中0.1%ギ酸

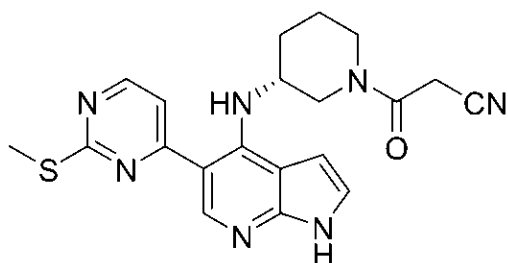
移動相(B): MeCN

【0515】

(実施例49)

(R)-3-(3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

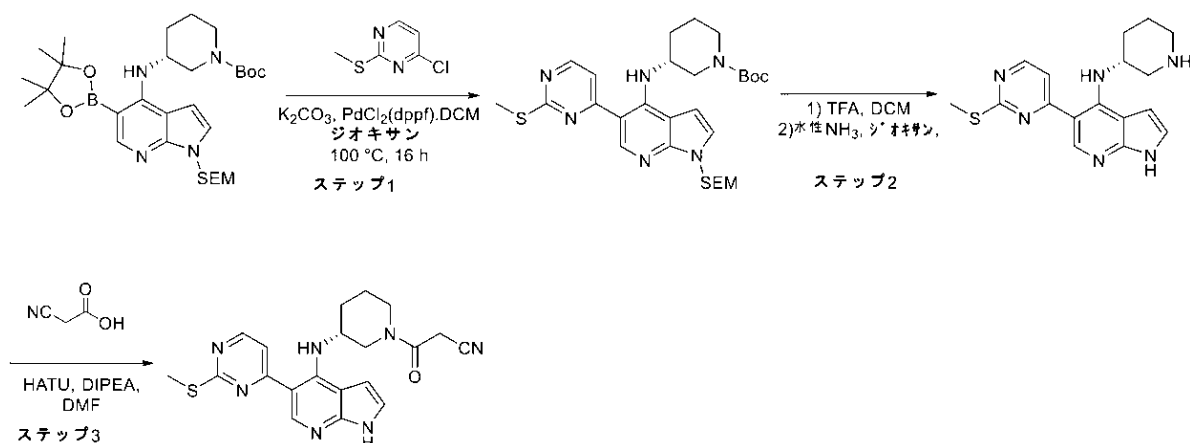
【化268】



スキーム47. (R)-3-(3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

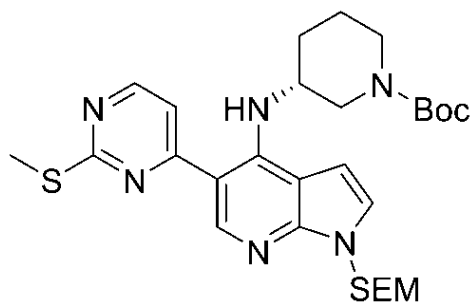
【0516】

【化269】



ステップ1: tert-ブチル(R)-3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2

， 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製
 【 0 5 1 7 】
 【 化 2 7 0 】

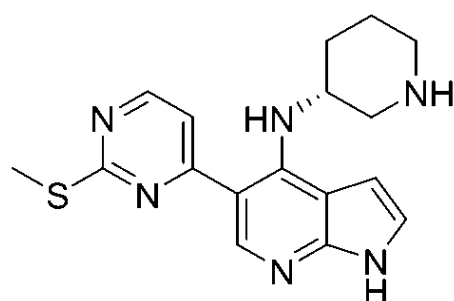


10

4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (0.30 g、1.87 mmol) および tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.07 g、1.87 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (40 mL) 中攪拌溶液に、ジクロロメタンとの [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) 複合体 (0.08 g、0.09 mmol) および炭酸カリウム (0.64 g、4.68 mmol) を加え、混合物を 100 °C に 16 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗残渣を精製して、tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の液体として得た (0.5 g、50 % 収率) : MS (ES) m / z 571.4 (M + H)。

20

【 0 5 1 8 】
 ステップ 2 : (R) - 5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製
 【 化 2 7 1 】



30

tert - ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.35 g、0.61 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (3 mL : 6 mL) 中溶液を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (3 mL : 5 mL、水中 23 %) に溶解し、反応混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを黄色の固体として得た (0.3 g、粗生成物) : MS (ES) m / z 341.1 (M + H)。

40

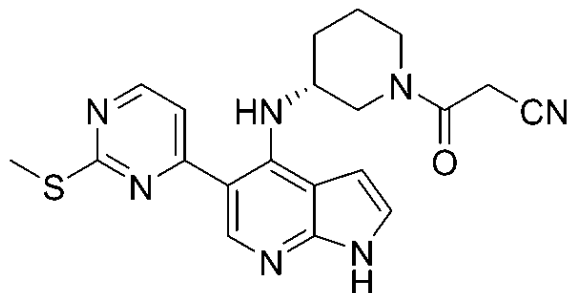
50

【0519】

ステップ3：(R)-3-(3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

【0520】

【化272】



10

シアノ酢酸(0.11g、1.32mmol)および(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.40g、1.05mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60mL)中溶液を3分間攪拌した。次いで(R)-5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.30g、0.88mmol)を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.48mL、2.64mmol)を加えた。反応混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(3-((5-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを薄黄色の固体として得た(0.03g、2%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 9.90-9.92 (m, 1H), 8.50-8.54 (m, 2H), 7.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 3.68-3.93 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15-2.20 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 2H); MS (ES) m/z 408.1 (M+H).

20

30

分析用条件：

流速：0.3mL/分

カラム：BEH C18 (100mm×2.1mm×1.7μm)

移動相(A)：水中0.1%ギ酸

移動相(B)：MeCN

【0521】

(実施例50)

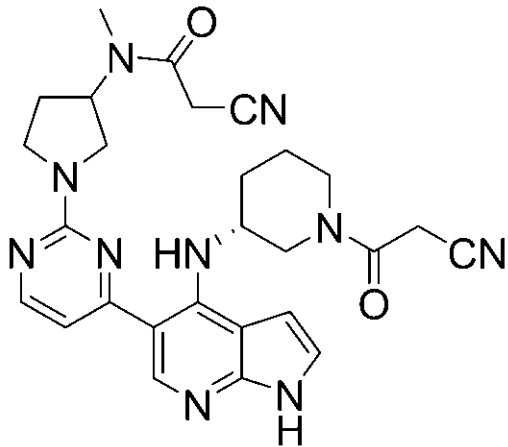
2-シアノ-N-(1-(4-(4-((R)-1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミドの調製

40

【0522】

50

【化 2 7 3】



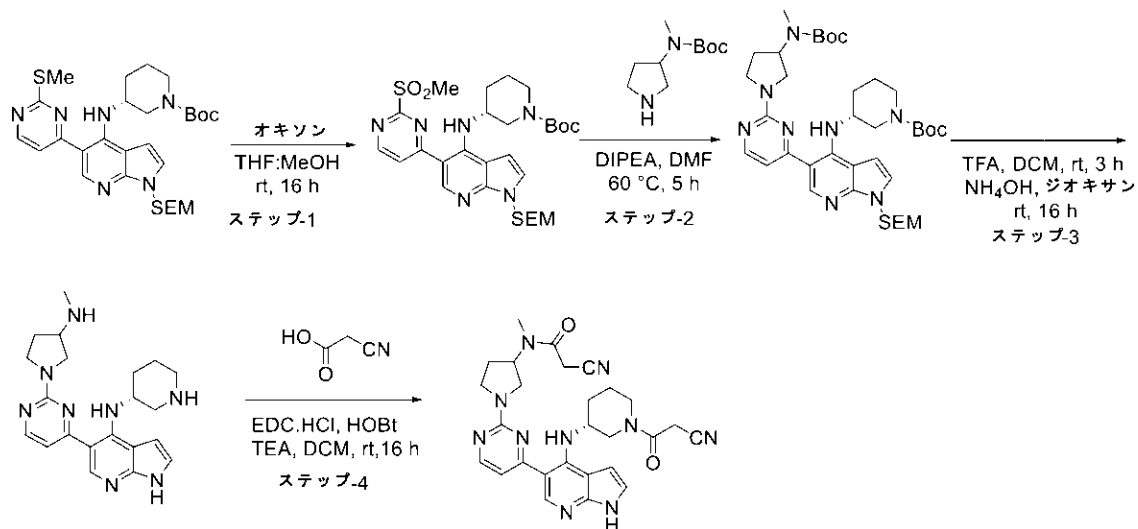
10

スキーム 48. 2-シアノ-N-(1-(4-(4-((R)-1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミドの調製

【0 5 2 3】

【化 2 7 4】

20

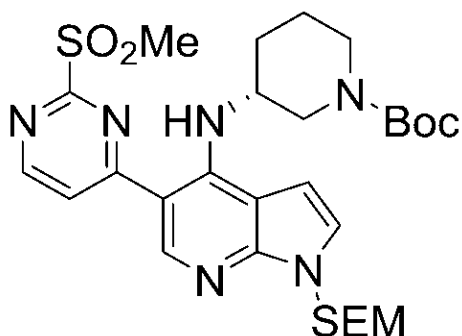


30

ステップ1: tert-ブチル(R)-3-((5-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化 2 7 5】

40



50

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g 、 1 . 0 5 m m o l 、 実施例 4 3 、 ステップ 1) のテトラヒドロフラン : 水 (6 m L : 3 m L) 中溶液に、オキソン (0 . 6 4 g 、 4 . 2 1 m m o l) を加え、混合物を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (6 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを褐色の油状物質として得た (0 . 2 5 g 、 3 9 % 収率) : M S (E S) m / z 6 0 3 . 6 (M + 1) 。

10

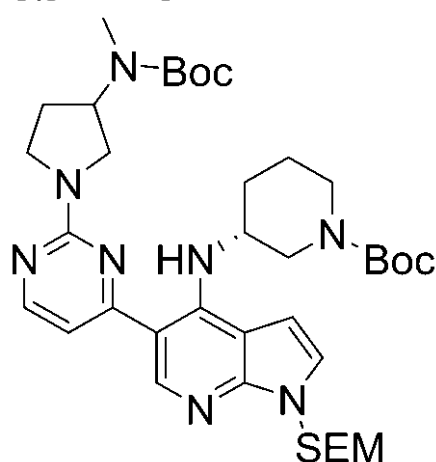
【 0 5 2 4 】

ステップ 2 : tert-ブチル (3 R) - 3 - ((5 - (2 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 0 5 2 5 】

【 化 2 7 6 】

20



30

(R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 g 、 0 . 1 7 m m o l) 、 tert-ブチルメチル (ピロリジン - 3 - イル) カルバメート (0 . 0 4 g 、 0 . 2 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 6 m L 、 0 . 3 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 中溶液を 6 0 ° C で 5 時間攪拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗生成物を精製して、tert-ブチル (3 R) - 3 - ((5 - (2 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを褐色の粘着性の固体として得た (0 . 0 7 g 、 5 8 % 収率) : M S (E S) m / z 7 2 3 . 4 (M + 1) 。

40

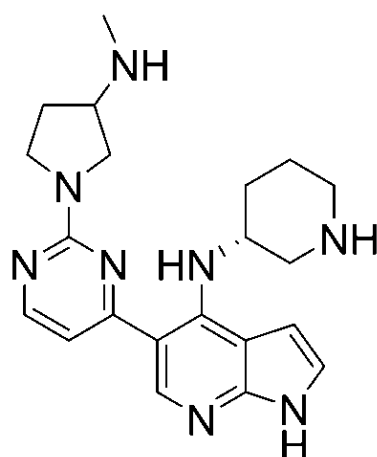
【 0 5 2 6 】

ステップ 3 : 5 - (2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - N - ((R) - ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンの調製

50

【 0 5 2 7 】

【 化 2 7 7 】



10

tert-ブチル (3R) - 3 - ((5 - (2 - (3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H-ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 5 g m g 、 0 . 2 1 m m o l) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (2 m L : 2 m L) 中溶液を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (3 m L : 3 m L 、 水中 2 3 %) に溶解し、次いで周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、5 - (2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - N - ((R) - ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを薄黄色の粘性の液体として得た (0 . 0 7 g 、 粗生成物) : MS (ES) m / z 3 9 3 . 3 (M + H) 。

20

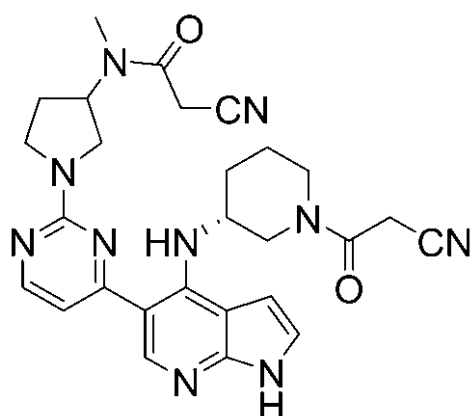
【 0 5 2 8 】

ステップ 4 : 2 - シアノ - N - (1 - (4 - (4 - ((R) - 1 - (2 - シアノアセチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミドの調製

30

【 0 5 2 9 】

【 化 2 7 8 】



40

2 - シアノ酢酸 (0 . 0 2 g 、 0 . 2 3 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 3 g 、 0 . 2 0 m m o l) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 0 8 g 、 0 . 4 1 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中溶液を室温で 3 分間攪拌した。次いで 5 - (2 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - N - ((R) - ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 0 7 g 、 0 . 1 7 m m o l) および

50

トリエチルアミン (0.07 mL、0.51 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、2-シアノ-N-(1-(4-(4-((R)-1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミドを薄黄色の固体として得た (0.02 g、21% 収率) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 100°C で VT) δ 11.23 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.50-5.00 (m, 2H), 3.72-4.20 (m, 7H), 3.40-3.60 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.12-2.27 (m, 4H), 1.45-1.80 (m, 5H); MS (ES) m/z 527.5 ($M+H$). 分析用条件:

流速: 0.8 mL / 分

カラム: XB C18 (100 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 3.5 μm)

移動相 (A): 水中 0.1% アンモニア

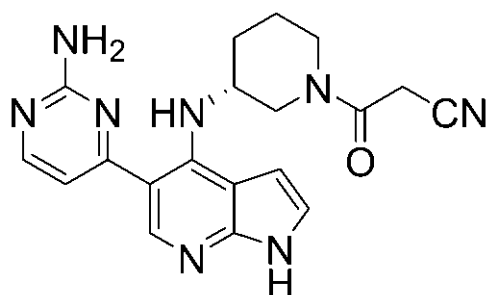
移動相 (B): MeCN

【0530】

(実施例 51)

(R)-3-(3-(5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

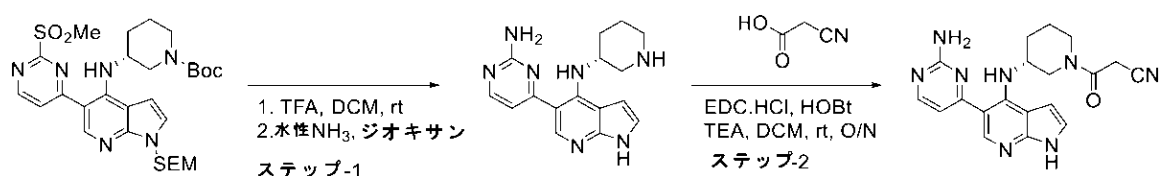
【化279】



スキーム 49. (R)-3-(3-(5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0531】

【化280】



ステップ 1: (R)-5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

10

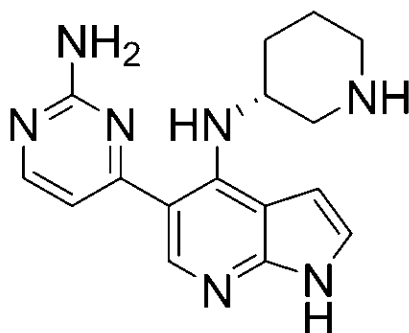
20

30

40

50

【化 2 8 1】



10

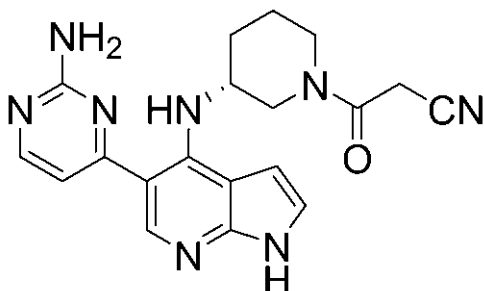
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 5 g 、 0 . 4 1 m m o l 、 実施例 5 0 、 ステップ 1) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (3 m L : 3 m L) 中溶液を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (5 m L : 5 m L 、 水中 2 3 %) に溶解し、周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミンを粘性の褐色の液体として得た (0 . 3 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 3 1 0 . 2 (M + H) 。

20

【 0 5 3 2 】

ステップ 2 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【化 2 8 2】



30

2 - シアノ酢酸 (0 . 0 4 g 、 0 . 5 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 0 6 g 、 0 . 4 5 m m o l) および N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 1 1 g 、 0 . 5 8 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 中溶液を室温で 3 分間攪拌した。次いで (R) - 5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 2 g 、 0 . 3 9 m m o l) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0 . 2 7 m L 、 1 . 9 5 m m o l) を加え、混合物を周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R) - 3 - (3 - ((5 - (2 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0 . 0 2 g 、 1 3 % 収率) : ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ , 1 0 0 ° C で V T) δ 1 1 . 1 1 (b r s , 1 H) , 9 . 9 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 0 0 (s , 1 H) , 6 . 2 6 (s , 1 H) , 6 . 2 2 (s , 2 H) , 4 . 2 0 - 4 . 4 2 (m , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 8 0 (m , 5 H) , 2 . 0 0 - 2 . 0 7 (m , 1 H) , 1 . 4 5 - 1

40

50

.80 (m, 3H); MS (ES) m/z 377.4 (M+H).

分析用条件:

流速: 0.8 mL / 分

カラム: X-Bridge C18 (100mm × 4.6mm × 3.5 μm)

移動相 (A): 水中 0.1% アンモニア

移動相 (B): MeCN

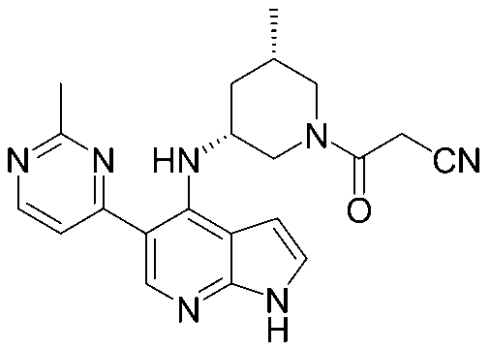
【0533】

(実施例 52)

3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製 10

【0534】

【化283】

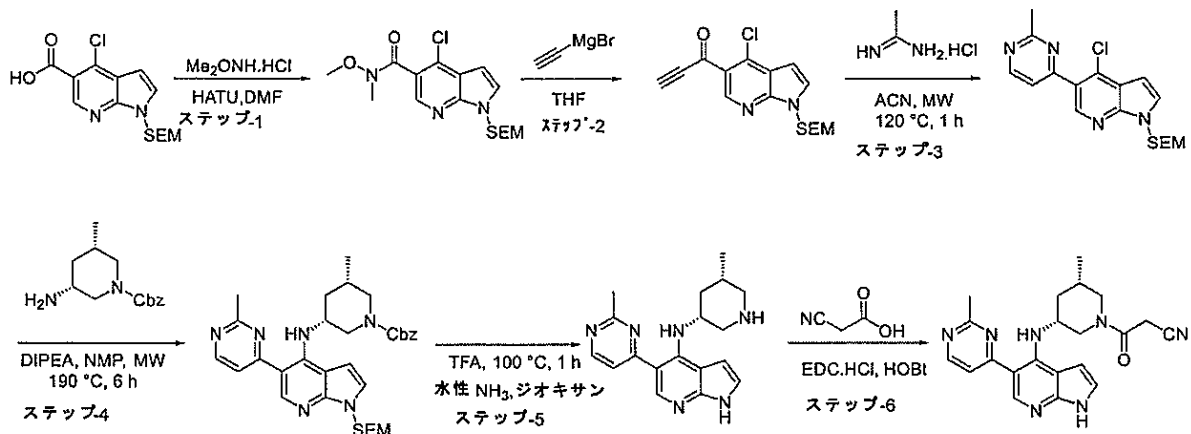


20

スキーム 50. 3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0535】

【化284】



30

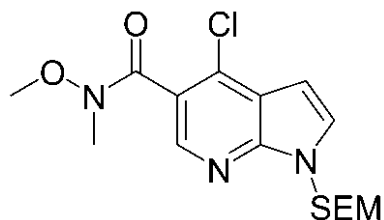
40

ステップ 1: 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキサミドの調製

【0536】

50

【化 2 8 5】



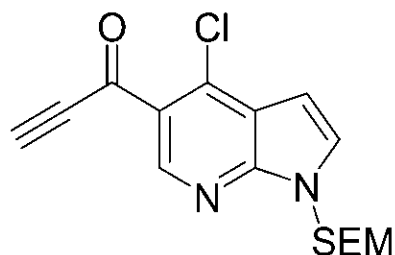
4-クロロ-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (2.00 g、6.12 mmol) および (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.49 g、9.18 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (25.0 mL) 中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。次いで、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.49 g、15.3 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (4.28 mL、30.6 mmol) を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミドを薄黄色の液体として得た (1.82 g、80% 収率) : MS (ES) m/z 370.2 (M+H)。

10

20

【0537】

ステップ2 : 1-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパー2-イン-1-オンの調製
【化 2 8 6】



30

4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキサミド (2.20 g、5.95 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 中溶液に、プロモ(エチニル)マグネシウム (18 mL、8.92 mmol、THF 中 3 M 溶液) を 0℃ で加えた。反応混合物を周辺温度に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、1-(4-クロロ-1- {[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)プロパー2-イン-1-オンを薄黄色の半固体として得た (1.25 g、63% 収率) : MS (ES) m/z 335.1 (M+H)。

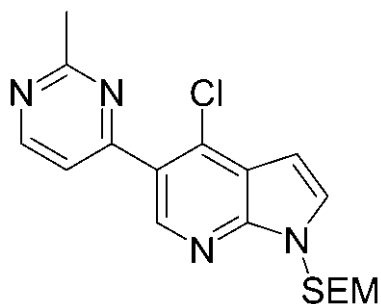
40

【0538】

ステップ3 : 4-クロロ-5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンの調製

50

【化 2 8 7】



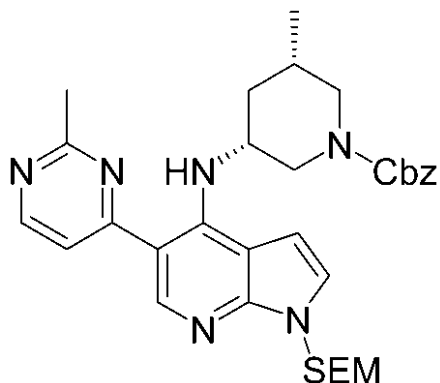
10

1 - (4 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - オン (1 . 2 0 g 、 3 . 5 8 m m o l) の攪拌懸濁液に、N - クロロエタンイミドアミド (0 . 5 m g 、 5 . 3 8 m m o l) およびアセトニトリル (1 0 m L) 中炭酸ナトリウム (1 . 1 4 g 、 1 0 . 8 m m o l) を加え、混合物を 1 2 0 ° C で 1 時間 MW 照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、粘性のゴム状物質を得た。フラッシュクロマトグラフィー (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、4 - (4 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン褐色の液体として得た (0 . 7 2 g 、 5 4 % 収率) : M S (E S) m / z 3 7 5 . 1 (M + H) 。

20

【 0 5 3 9】

ステップ 4 : ベンジル (3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - ((5 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製
【化 2 8 8】



30

2 0 m L M W バイアル内で、4 - (4 - クロロ - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 - メチルピリミジン (0 . 6 g 、 1 . 6 0 m m o l) 、ベンジル (3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 6 g 、 2 . 4 0 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 m L 3 . 2 0 m m o l) の N - メチルピロリジン - 2 - オン (7 m L) 中溶液を 1 9 0 ° C で 6 時間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、ベンジル (3 S , 5 R) - 3 - メチル - 5 - { [5 - (2 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] アミノ } ピペリジン - 1 - カルボキシレートを褐色の粘性の液体として得た (0 . 3 4 g 、 3 6 % 収率) : M S (E S) m / z 5 8 7 . 6 (M + H) 。

40

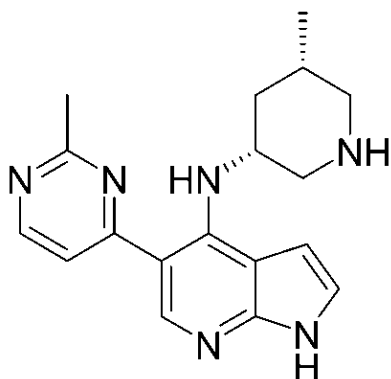
50

【0540】

ステップ5：N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0541】

【化289】



10

ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-{[5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(0.33g、0.56mmol)のトリフルオロ酢酸(5mL)中溶液を封管内で、100℃で1時間撹拌した。1時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮乾燥した。残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(5mL：5mL)に溶解し、周辺温度で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾燥させて、(3R, 5S)-5-メチル-N-[5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-アミンを無色の粘着性の固体として得た(0.35g、粗生成物)：MS(ES)m/z 323.2(M+H)。

20

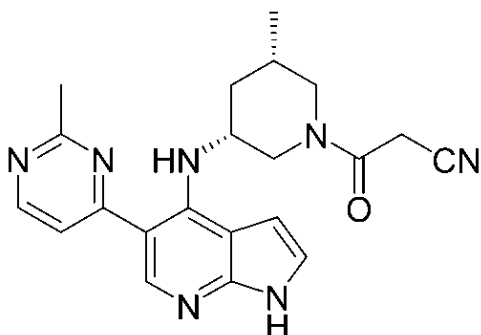
【0542】

ステップ6：3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

30

【0543】

【化290】



40

2-シアノ酢酸(0.03g、0.32mol)、1-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(0.31g、0.28mmol)およびO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.1g、0.32mol)のN-メチルピロリジン-2-オン(2mL)中溶液を周辺温度で3分間撹拌した。次いで、(3R, 5S)-5-メチル-N-[5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-アミン(0.07g、0.22mmol)を加え、これに続いてトリエチルアミン(0.1mL、0.70mmol)を加え、混合物を周辺温度で16時間撹拌した。反応混合物を

50

酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗材料を精製して、3-[(3S, 5R)-3-メチル-5-{[5-(2-メチルピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリルを白色の固体として得た(0.02 g、20%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°CでVT) δ 11.29 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.54-8.56 (m, 2H), 7.75-7.76 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 3.93-4.33 (m, 5H), 2.65 (s, 4H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.65-1.95 (m, 1H), 1.17-1.30 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ES) m/z 390.4 (M+H).

10

分析用条件:

カラム: X-Bridge、C18 19*100*5ミクロン

移動相(A): H_2O 中0.1%アンモニア

移動相(B): MeCN

流速: 20.0 mL/分

【0544】

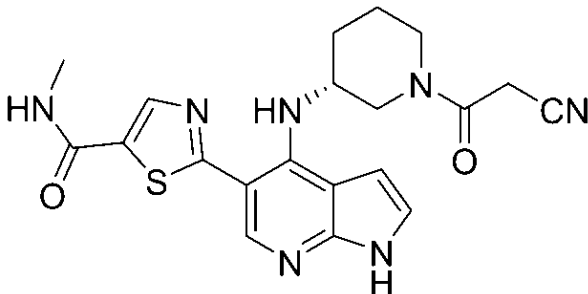
(実施例53)

(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミドの調製

20

【0545】

【化291】



30

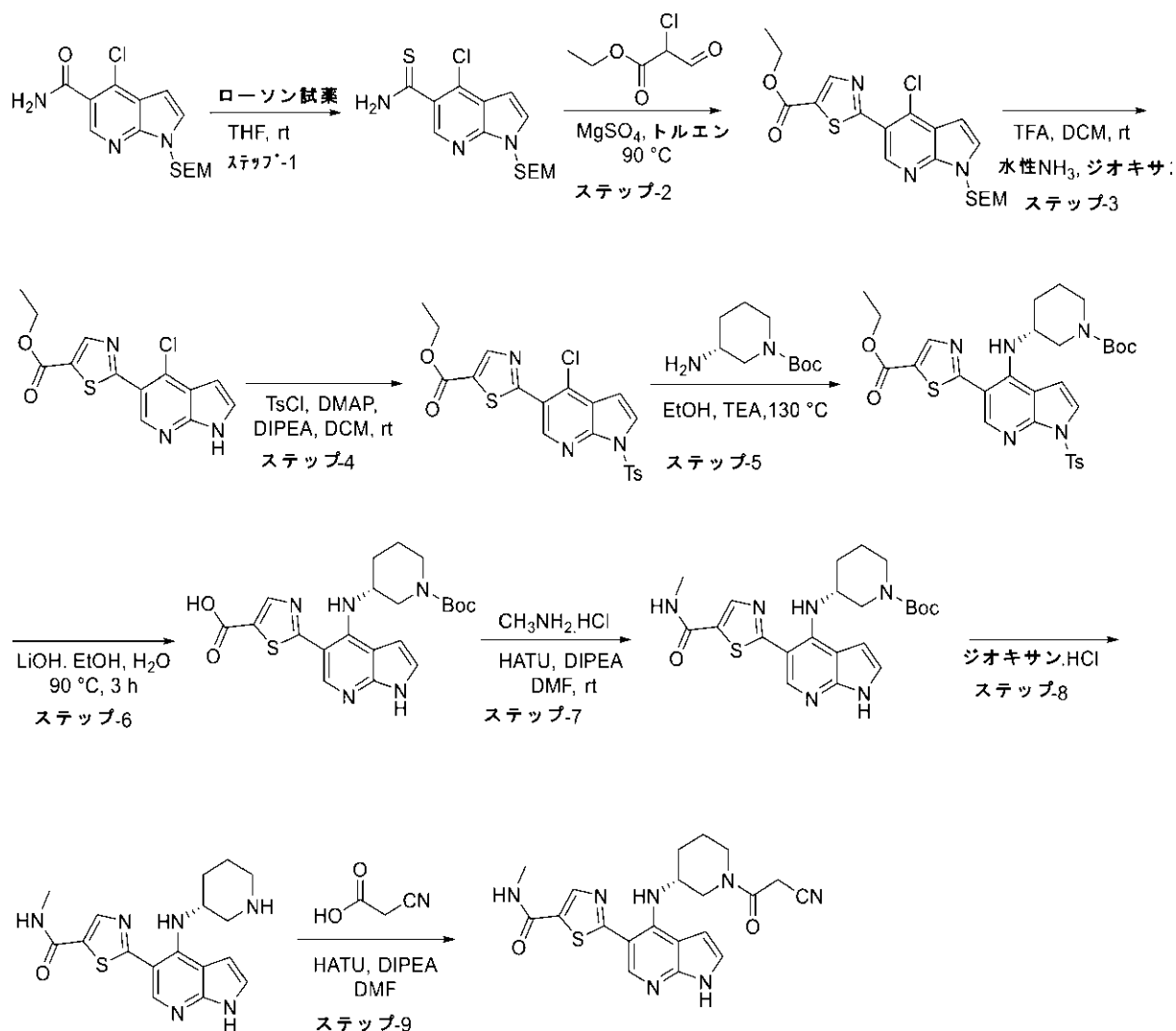
スキーム51. (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミドの調製

【0546】

40

50

【化 2 9 2】



10

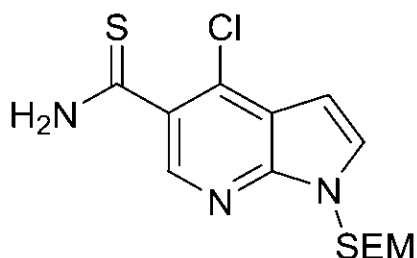
20

30

ステップ1: 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオアミドの調製

【0547】

【化293】



40

4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (7.0 g、21.5 mmol、実施例48、ステップ3) のテトラヒドロフラン (30 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (8.70 g、21.5 mmol) を加え、混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷した重曹飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオア

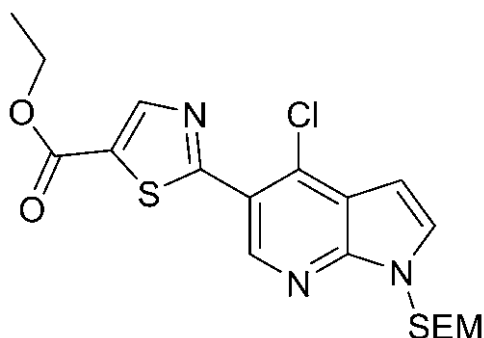
50

ミドを薄黄色の粘性の液体として得た（1.5 g、47%収率）：MS（ES） m/z 342.0（M+H）。

【0548】

ステップ2：エチル2-（4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートの調製

【化294】



10

4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボチオアミド（6.0 g、17.5 mmol）のトルエン（60 mL）中溶液に、エチル2-クロロ-3-オキソプロパノエート（oxopropionate）（7.93 g、52.6 mmol）および硫酸マグネシウム（4.22 g、35.1 mmol）を加え、混合物を90℃に12時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル2-（4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た（0.6 g、7.81%収率）：MS（ES） m/z 438.1（M+H）。

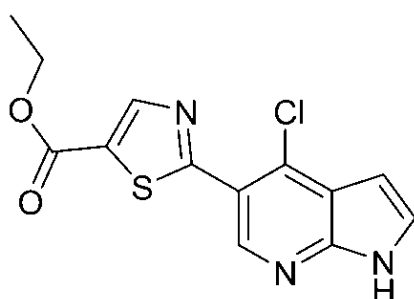
20

【0549】

ステップ3：エチル2-（4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートの調製

30

【化295】



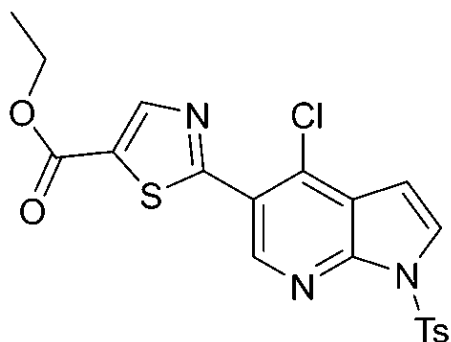
40

エチル2-（4-クロロ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレート（0.50 g、0.22 mmol）のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸（5 mL：5 mL）中溶液を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水（5 mL：5 mL 水中23%）に溶解し、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、エチル2-（4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートをオフホワイト色の固体として得た（0.52 g、粗生成物）：MS（ES） m/z 308.0（M+H）。

【0550】

50

ステップ4：エチル 2-（4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートの調製
【化296】



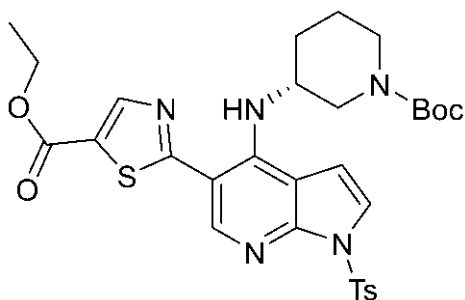
10

エチル 2-（4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレート（0.20 g、0.65 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（0.02 g、0.13 mmol）およびトリエチルアミン（0.09 mL、0.65 mmol）のジクロロメタン（3 mL）中攪拌溶液に、4-メチル-塩化ベンゼンスルホニル（0.15 g、0.78 mmol）を加え、反応混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を重曹飽和溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2-（4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートを褐色の固体として生成した（0.2 g、34%収率）：MS（ES） m/z 462.1（M+H）。

20

【0551】

ステップ5：エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートの調製
【化297】



30

エチル 4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート（0.2 g、0.75 mmol）のエタノール（0.5 mL）中溶液に、tert-ブチル（R）-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（0.35 g、1.73 mmol）およびトリエチルアミン（0.5 mL、3.6 mmol）を加え、混合物を130℃で15分間マイクロ波照射に供した。反応物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（50%酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗材料を精製して、エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）チアゾール-5-カルボキシレートを粘性の無色の液体として得た（0.17 g、62%収率）：MS（ES） m/z 626.2（M+H）。

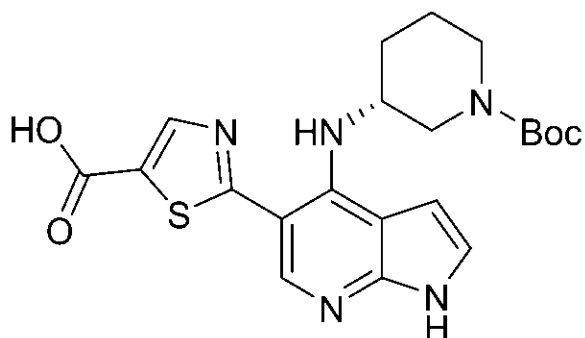
40

【0552】

ステップ6：（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン

50

－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）チアゾール－５－カルボン酸の調製
 【０５５３】
 【化２９８】



10

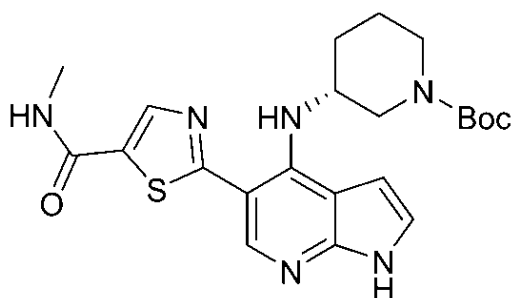
エチル（Ｒ）－２－（４－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）チアゾール－５－カルボキシレート（０．３５ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のエタノール（１ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウムの２Ｍ水溶液（０．０７ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を９０℃で３時間の加熱に供した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残留材料を水に溶解し、１Ｎ塩酸で酸性化して、ｐＨを約３に調節した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空で乾燥させて、（Ｒ）－２－（４－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）チアゾール－５－カルボン酸をオフホワイト色の固体として得た（０．２ｇ、８３％収率）：ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ４４４．２（Ｍ＋Ｈ）。

20

【０５５４】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（５－（５－（メチルカルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

【化２９９】



30

（Ｒ）－２－（４－（（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－３－イル）アミノ）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－５－イル）チアゾール－５－カルボン酸（０．２５ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）および１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－ｂ〕ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（０．４３ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中溶液を周辺温度で５分間攪拌した。メチルアミン塩酸塩（０．０７ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加え、これに続いてトリエチルアミン（０．４ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（８０％酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗材料を精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（５－（５－（メチルカルバモイル）チアゾール－２－イル）－１Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピリジン－４－イル）アミノ）ピペリジン－

40

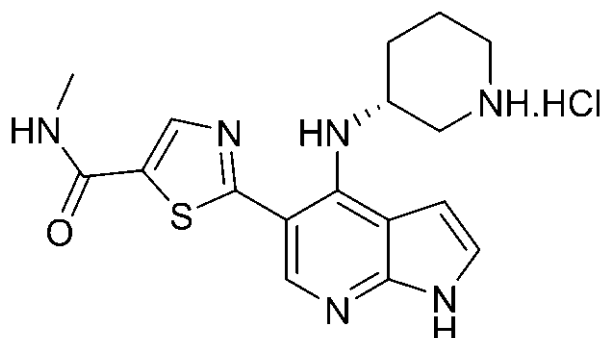
50

1-カルボキシレートを粘性の無色の液体として得た (0.25 g、97% 収率) : MS (ES) m/z 457.2 (M+H)。

【0555】

ステップ8: (R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキサミド塩酸塩の調製

【化300】



10

(R)-3-((5-(5-(メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.25 g、0.54 mmol) を 4 N 塩酸および 1,4-ジオキサン (5 mL) に加え、混合物を周辺温度で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキサミド塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た (0.16 g、77% 収率) : MS (ES) m/z 357.3 (M+H) +。

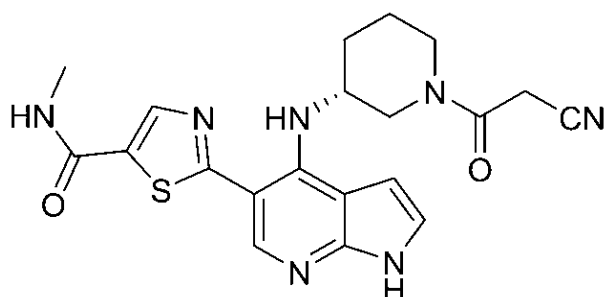
20

【0556】

ステップ9: (R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミドの調製

【0557】

【化301】



30

シアノ酢酸 (0.04 g、0.64 mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.24 g、0.63 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中溶液を周辺温度で 3 時間攪拌した。次いで、(R)-N-メチル-2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール-5-カルボキサミド塩酸塩 (0.15 g、0.42 mmol) を加え、これに続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、1.42 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 16 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-N-(2-(4-((1-

40

50

(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイト色の固体として得た(0.01g、6%収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°CでVT) δ 11.45 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.20-8.31 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.89-4.50 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.64-1.75 (m, 3H); MS (ES) m/z 424.2 (M+H).

分析用条件:

カラム: Ascendis Express C18 (50mm×2.1mm×2.7 μm)

移動相(A): 水中0.1%ギ酸

移動相(B): MeCN

流速: 1.0 mL/分

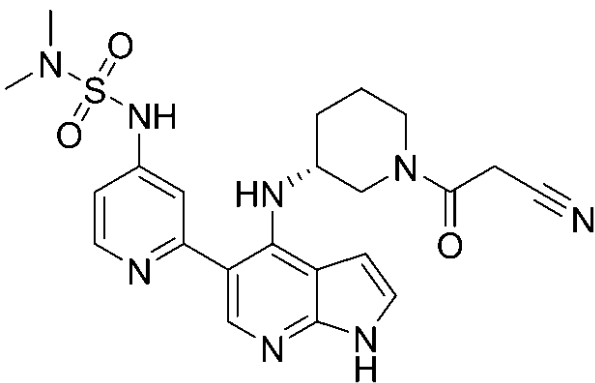
【0558】

(実施例54)

(R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)N,N-ジメチル硫酸ジアミドの調製

【0559】

【化302】



スキーム52. (R)-N-(2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)N,N-ジメチル硫酸ジアミドの調製

10

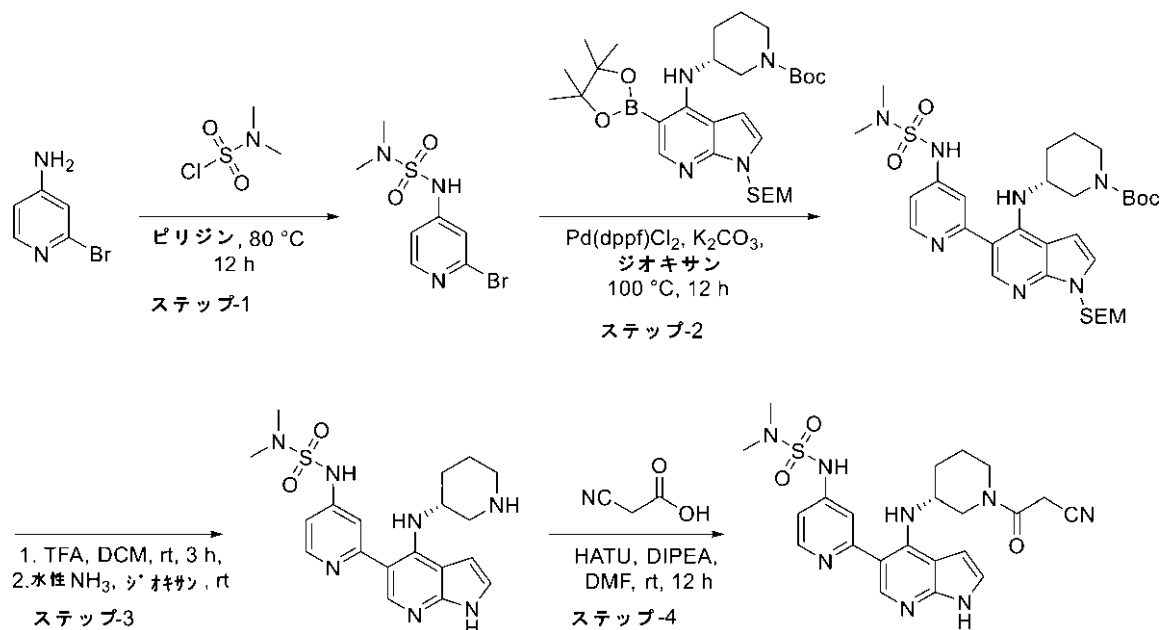
20

30

40

50

【化 3 0 3】



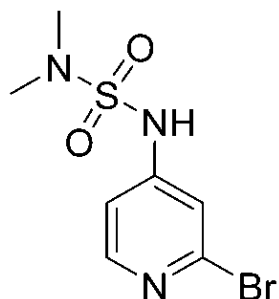
10

ステップ 1: [(2-ブロモピリジン-4-イル) スルファモイル] ジメチルアミンの調製

20

【 0 5 6 0】

【化 3 0 4】



30

2-ブロモピリジン-4-アミン (2.0 g、11.5 mmol) のピリジン (20 mL) 中溶液に、ジメチルスルファモイルクロリド (1.63 g、11.5 mmol) を加え、混合物を、窒素雰囲気下、封管内で、80 °C で 12 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチル / ヘキサン) で粗残渣を精製して、[(2-ブロモピリジン-4-イル) スルファモイル] ジメチルアミンを無色の粘着性の液体として得た (1.2 g、37 % 収率) : MS (ES) m/z 280.0 (M⁺)。

40

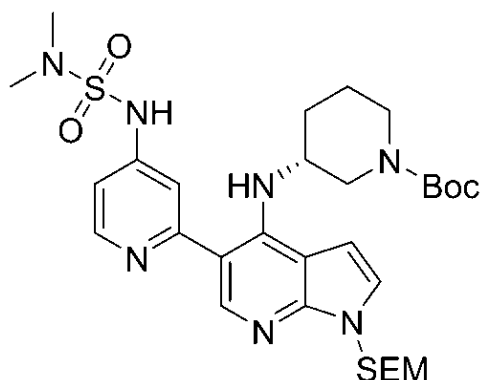
【 0 5 6 1】

ステップ 2: tert-ブチル (R)-3-((5-((4-((N,N-ジメチルスルファモイル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【 0 5 6 2】

50

【化 3 0 5】



10

〔(2-ブロモピリジン-4-イル)スルファモイル〕ジメチルアミン(0.8g、2.85mmol)およびtert-ブチル(R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.96g、3.42mmol)のジオキサン(9mL)中溶液に、ジクロロメタンとの〔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)複合体(0.1g、0.13mmol)および炭酸カリウムの2M水溶液(1.18g、8.55mmol)を加え、混合物を窒素雰囲気下で、100℃で12時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させて、粗生成物化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、粗残渣を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを粘着性の褐色の固体として生成した(0.25g、54%収率)：MS(ES)m/z 645.9(M+H)。

20

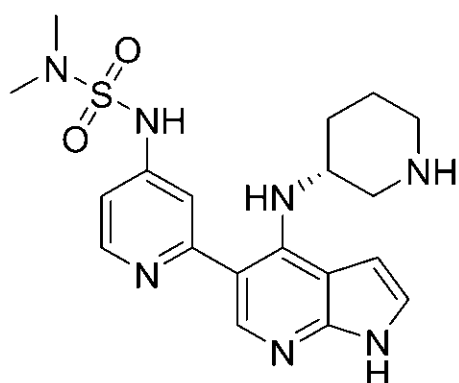
【0563】

ステップ3：(3R)-N-(5-{4-[(ジメチルスルファモイル)アミノ]ピリジン-2-イル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-3-アミンの調製

30

【0564】

【化 3 0 6】



40

tert-ブチル(R)-3-((5-(4-(N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.25g、0.38mmol)のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸(5mL：5mL)中溶液を周辺温度で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1

50

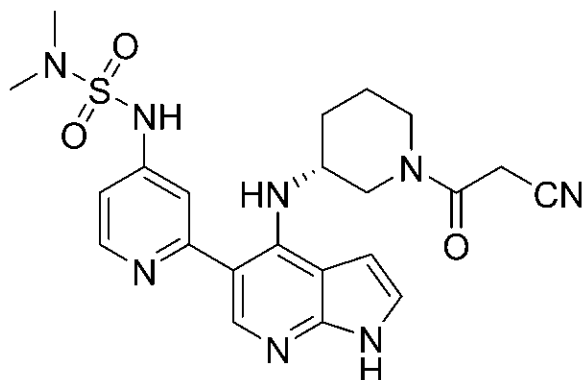
、4-ジオキササン：アンモニア水（5 mL：5 mL 水中 23%）に溶解し、周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを粘着性の黄色の固体として得た（0.15 g、粗生成物）：MS (ES) m/z 413.9 (M-H)。

【0565】

ステップ 4：(R)-N-(2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)N,N-ジメチル硫酸のジアミドの調製

10

【化307】



20

シアノ酢酸（0.036 g、0.43 mmol）および（1-[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート（0.22 g、0.43 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中溶液を 5 分間攪拌した。次いで (R)-5-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン（0.15 g、0.36 mmol）を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.19 mL、1.08 mmol）を加え、反応混合物を周辺温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、3-[(3R)-3-{[5-(4-{[(5-プロモ-3-ホルミル-1H-インドール-7-イル)（メチル）スルファモイル]アミノ}ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-イル]-3-オキソプロパンニトリル（oxopropanenitrile）をオフホワイト色の固体として得た（0.01 g、6% 収率）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 10.81 (s, 2H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H) 7.16-7.17 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.60-3.76 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 2.04-2.13 (m, 6H); MS (ES) m/z 483.2 (M+H).

30

分析用条件：

流速：0.3 mL / 分

カラム：BEH C18 (50 mm × 2.1 mm × 1.7 μm)

移動相 (A)：水中 0.1% TFA

移動相 (B)：MeCN

40

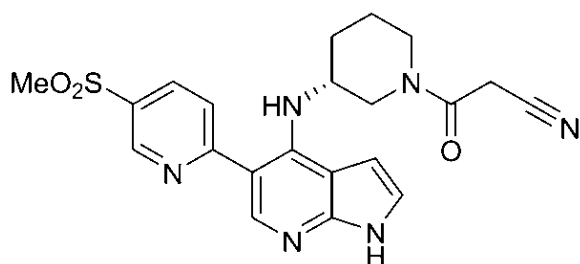
【0566】

(実施例 55)

(R)-3-(3-(5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

50

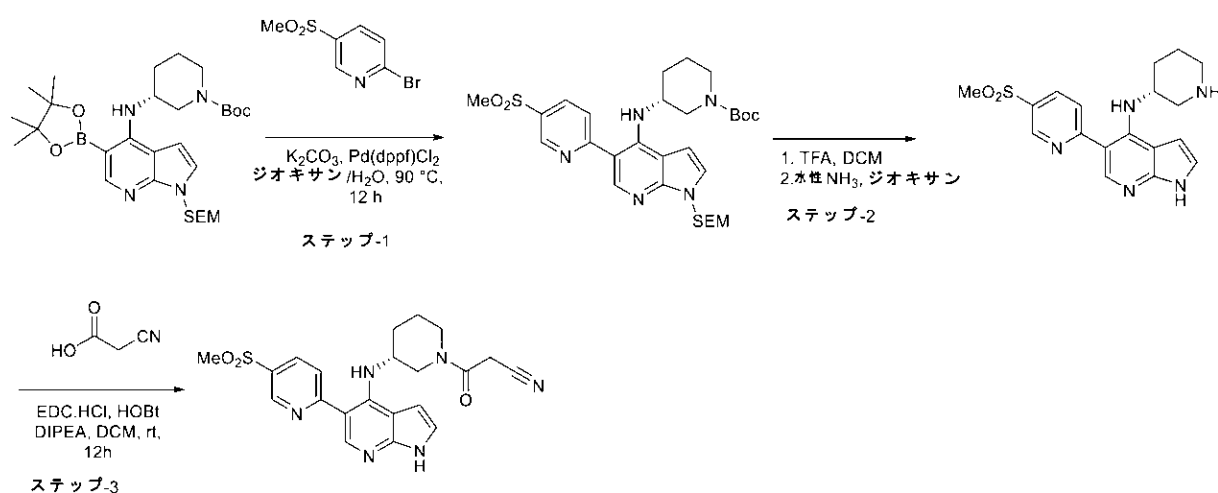
【化 3 0 8】



スキーム 53. (R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【 0 5 6 7 】

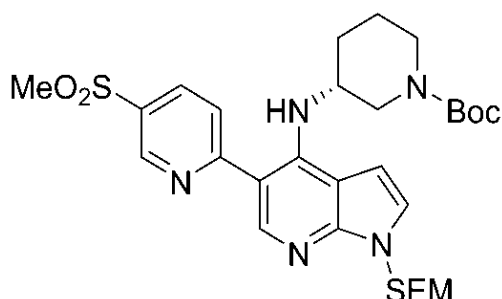
【化 3 0 9】



ステップ1: tert-ブチル(R)-3-(5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【 0 5 6 8 】

【化 3 1 0】



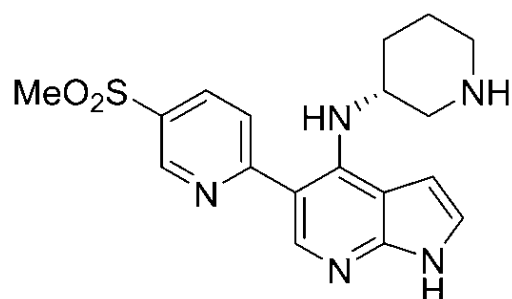
tert-ブチル(R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0g、1.75mmol)および2-ブロモ-5-(メチルスルホニル)ピリジン(0.62g、2.6mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中攪拌溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.07g、0.09mmol)を加え、これに続いて炭酸カリウムの2M水溶液(0.72g、5.25m

mol)を加え、混合物を、窒素下、封管内で、90℃で12時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.19g、18%収率):MS(ES)m/z602.3(M+H)。

ステップ2:(R)-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製
【0569】
【化311】

10

20

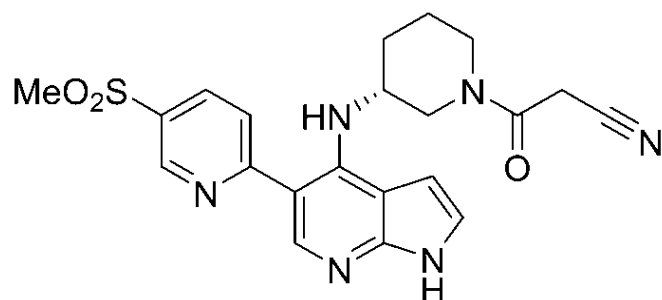


tert-ブチル(R)-3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.19g、0.32mmol)のジクロロメタン:トリフルオロ酢酸(3mL:3mL)中溶液を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン:アンモニア水(3mL:3mL水中23%)に溶解し、溶液を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R)-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンをオフホワイト色の固体として得た(0.15g、粗生成物);MS(ES)m/z372.2(M+H)。

30

【0570】
ステップ3:(R)-3-(3-((5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製
【0571】
【化312】

40



シアノ酢酸(0.051g、0.6mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.085g、0.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.82g、0.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL、1.2mmol)のジクロロメタン(15mL)中溶液を周辺温

50

度で5分間攪拌した。次いで、(R)-5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N-(ピペリジン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.15 g、0.4 mmol)を加え、生成した混合物を周辺温度で12時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(3-(5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.03 g、16%収率)：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆ 100°CでVT) δ 11.27 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.89 (br s, 2H), 3.40-3.45 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.64-1.77 (m, 3H), 1.25 (s, 1H); MS (ES) m/z 439.1 (M+H).

分析用条件：

カラム：X bridge (250 mm × 4.6 mm × 5 ミクロン)

移動相(A)：水中0.1%アンモニア

移動相(B)：メタノール

流速：1.0 mL/分

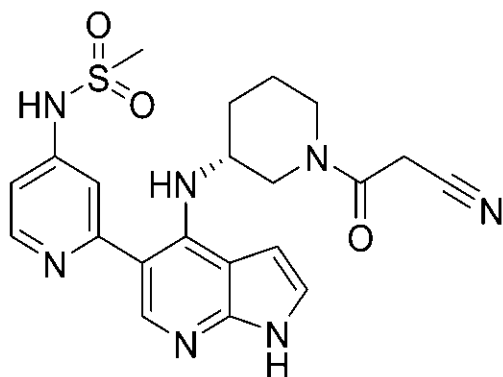
【0572】

(実施例56)

(R)-N-(2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0573】

【化313】



スキーム54. (R)-N-(2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0574】

10

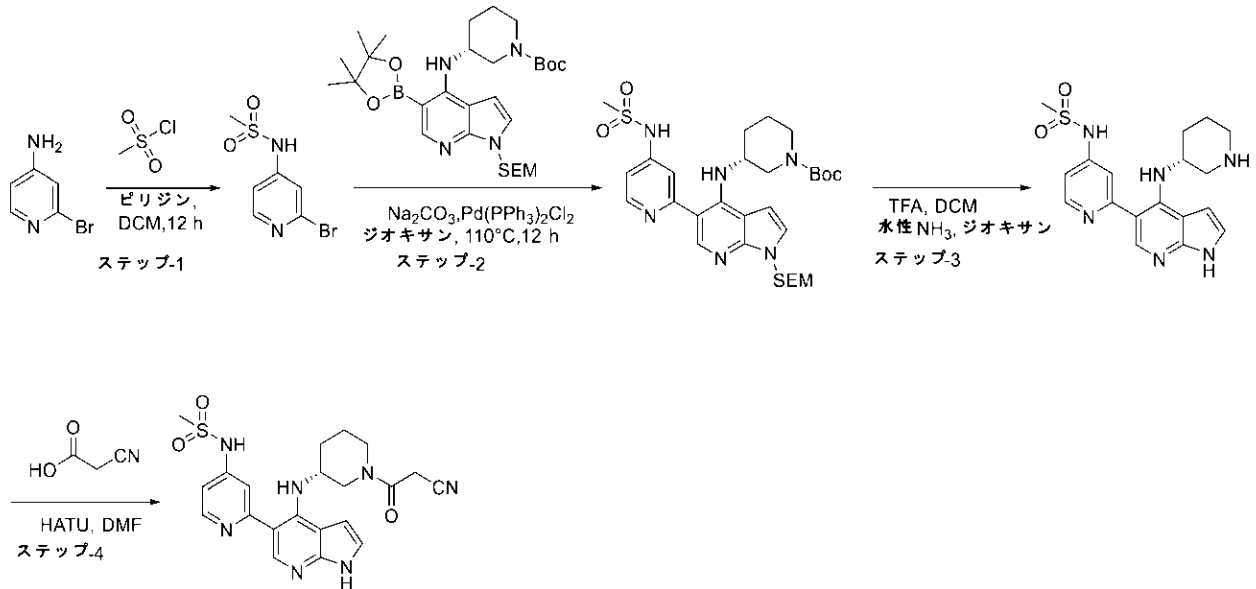
20

30

40

50

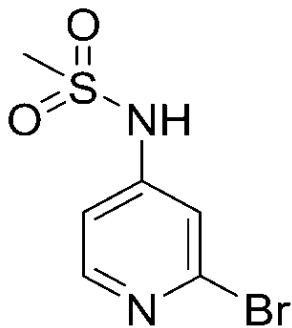
【化 3 1 4】



10

ステップ 1 : N - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドの調製
【 0 5 7 5 】
【化 3 1 5】

20



30

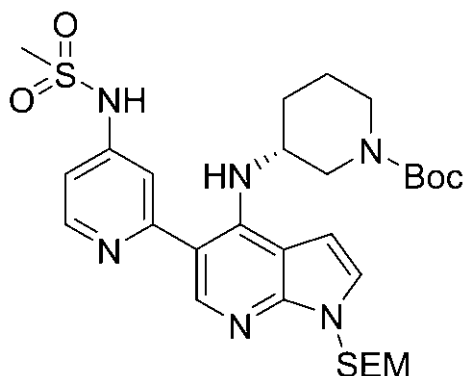
塩化メタンスルホニル (0 . 7 9 m l 、 6 . 9 7 m m o l) を、2 - ブロモピリジン - 4 - アミン (1 . 0 g 、 5 . 8 1 m m o l) およびピリジン (1 m L) のジクロロメタン (5 m L) 中攪拌溶液に 0 ° C で加え、溶液を周辺温度に温め、1 2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用することによって、粗材料を精製して、N - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドを褐色の固体として得た (0 . 4 g 、 2 8 % 収率) : M S (E S) m / z 2 5 2 . 8 (M + H) 。

40

【 0 5 7 6 】
ステップ 2 : t e r t - ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

50

【化 3 1 6】



10

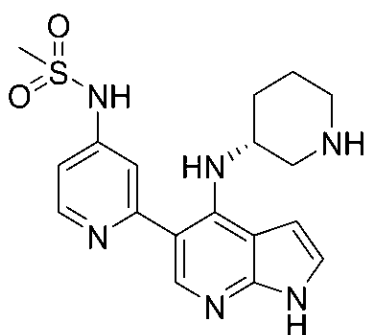
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 8 0 g 、 1 . 3 9 m m o l) および N - (2 - ブロモピリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド (0 . 2 8 g 、 1 . 5 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (8 m L) 中溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (0 . 0 9 g 、 0 . 0 2 m m o l) を加え、これに続いて炭酸ナトリウムの 2 M 水溶液 (0 . 4 5 g 、 4 . 1 7 m m o l) を加え、混合物を窒素雰囲気下、100℃で12時間撹拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート) を無色の高粘度の液体として得た (0 . 1 2 g 、 1 2 % 収率) : M S (E S) m / z 6 1 6 . 9 (M + H) 。

20

【0577】

ステップ3: (R) - N - (2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドの調製

30



40

(R) - 3 - ((5 - (4 - (メチルスルホンアミド) ピリジン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 0 g 、 0 . 2 2 m m o l) のジクロロメタン:トリフルオロ酢酸 (2 m L : 2 m L) 中溶液を周辺温度で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を 1 , 4 - ジオキサン:アンモニア水 (2 m L : 4 m L 水中 2 3 %) に溶解し、周辺温度で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - N - (2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドをオフホワイト色の固体として得た (0 . 1 1 g 、 粗生成物) : M S (E S) m / z 3 8 5

50

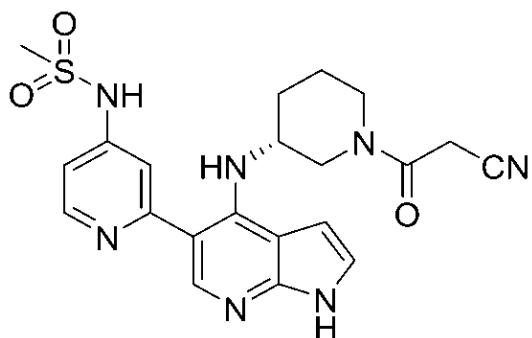
・ 1 (M-H)⁺。

【0578】

ステップ4：(R)-N-(2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミドの調製

【0579】

【化318】



10

シアノ酢酸 (0.036 g、0.426 mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.140 g、0.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中攪拌溶液に、(R)-N-(2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミド (0.11 g、0.284 mmol) を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.45 mL、1.42 mmol) を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-N-(2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-4-イル)メタンスルホンアミドをオフホワイト色の固体として得た (0.02 g、15%収率)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37-11.41 (m, 1H), 9.90 (br s, 1H), 8.17-8.31 (m, 3H), 7.40-7.42 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 3H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.60-1.69 (s, 1H); MS (ES) m/z 454.1 (M+H).

20

30

分析用条件：

カラム：X-Bridge C-18 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)

移動相 (A)：水中0.1%アンモニア

移動相 (B)：MeCN

流速：1.0 mL/分

【0580】

(実施例57)

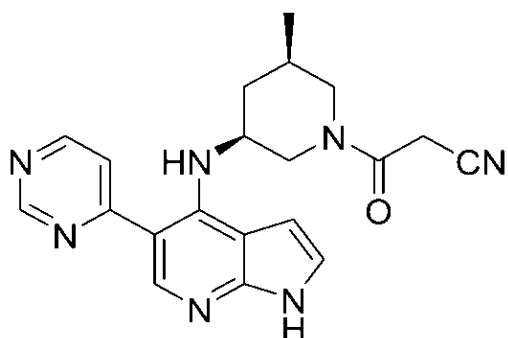
3-((3R,5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0581】

40

50

【化 3 1 9】

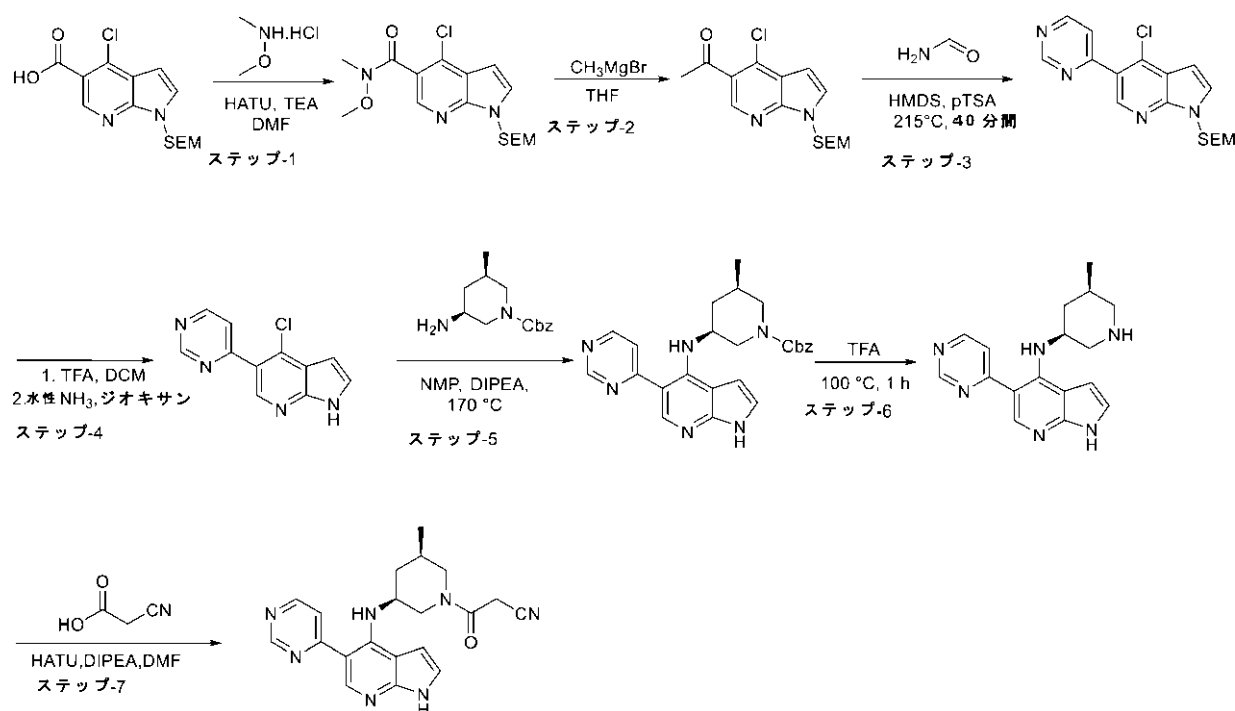


10

スキーム 55. 3-(3R, 5S)-3-メチル-5-(5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【 0 5 8 2 】

【化 3 2 0】



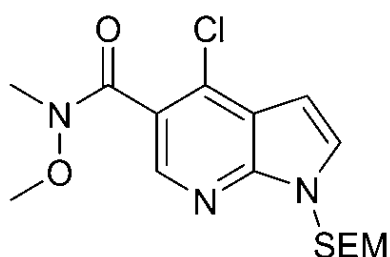
20

30

ステップ 1: 4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロリジン-5-カルボキサミドの調製

【 0 5 8 3 】

【化 3 2 1】



40

化合物 4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロ

50

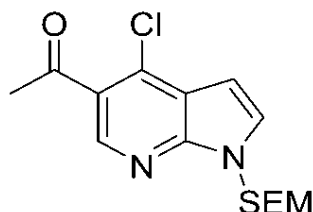
ロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (5.0 g、15.3 mmol) および [(ジメチルアミノ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ-[4, 5-b] ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド (11.6 g、30.6 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中溶液を5分間攪拌した。メトキシ(メチル)アミン (1.40 g、22.9 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.99 mL、45.9 mmol) を加え、混合物を周辺温度で攪拌した。5時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミドを粘着性の褐色の固体として得た (4 g、71% 収率) : MS (ES) m/z 370.2 (M+H)。

10

【0584】

ステップ2 : 1-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-イル)エタン-1-オンの調製

【化322】



20

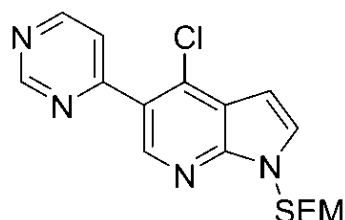
4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-カルボキサミド (10 g、27 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中攪拌溶液に、ブromo(メチル)マグネシウム (27 mL 81.1 mmol) を0℃で加え、溶液を周辺温度で2時間攪拌させた。反応物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-イル)エタン-1-オンを薄黄色の粘性の液体として得た (6.5 g、68% 収率) : MS (ES) m/z 325.2 (M+H)。

30

【0585】

ステップ3 : 4-クロロ-5-(ピリミジン-4-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジンの調製

【化323】



40

1-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2, 3-b] ピリジン-5-イル)エタン-1-オン (2.0 g、6.16 mmol)、ホルムアミド (6 mL)、p-トルエンスルホン酸 (0.30 g、1.54 mmol) およびビス(トリメチルシリル)アミン (1.61 mL、7.70 mmol) の混合物を215℃で40分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を室温に冷却し、クラッシュアイスでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (30

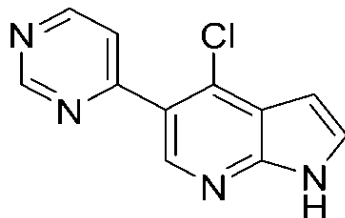
50

% 酢酸エチル／ヘキサン) で精製して、4-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジンを褐色の固体として得た(0.4 g、18%収率): MS (ES) m/z 361.1 (M+H)。

【0586】

ステップ4: 4-クロロ-5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの調製

【化324】



10

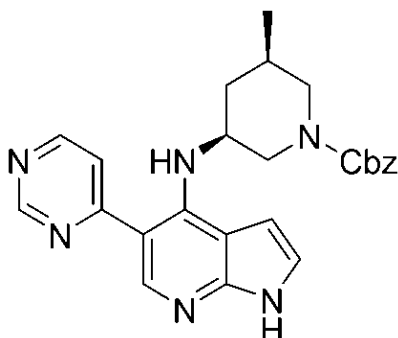
4-(4-クロロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)ピリミジン(0.80 g、0.29 mmol)のジクロロメタン:トリフルオロ酢酸(0.5 mL:2 mL)中溶液を周辺温度で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン:アンモニア水(0.2 mL:2 mL、水中23%)に溶解し、混合物を周辺温度で16時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、4-クロロ-5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを褐色の固体として得た(0.5 g、粗生成物): MS (ES) m/z 231.1 (M+H)。

20

【0587】

ステップ5: ベンジル(3R,5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化325】



30

4-{4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}ピリミジン(0.10 g、0.43 mmol)、1-メチルピロリジン-2-オン(2 mL)、ベンジル(3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(118 mg、0.48 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1 mL、0.58 mmol)の撹拌溶液を、10 mL封管内で、170℃で32時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル(3R,5S)-3-メチル-5-{[5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートを褐色の液体として得た(0.15 g、44.57%収率): MS (ES) m/z 443.2 (M+H)。

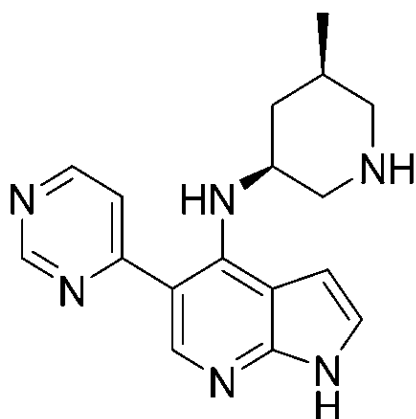
40

【0588】

ステップ6: N-((3S,5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(ピリミ

50

ジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製
【化326】



10

ベンジル(3R,5S)-3-メチル-5-{[5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(0.25g、0.56mmol)のトリフルオロ酢酸(1mL)中攪拌溶液を封管内で、100℃に1時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、N-((3S,5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを無色の粘着性の固体として得た(0.17g、99%収率):MS(ES)m/z309.2(M+H)。

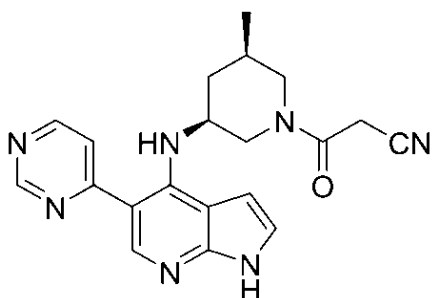
20

【0589】

ステップ7:3-((3R,5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0590】

【化327】



30

シアノ酢酸(0.06g、0.71mmol)および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.252g、1.07mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。次いで、(3S,5R)-5-メチル-N-[5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-アミン(0.22g、0.71mmol)を加え、これに続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL、2.14mmol)を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、3-((3R,5S)-3-メチル-5-((5-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.012g、4.5%収率):¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 80℃でVT) δ 11.36(s, 1H), 10.06(br s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.65-8.66(s, 1H), 8.54(s,

40

50

1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.93-0.94 (m, 3H); MS (ES) m/z 376.2 (M+H).

分析用条件:

カラム: BEH C18 (50mm×2.1mm×1.7μm)

移動相(A): 水中0.1%ギ酸

移動相(B): MeCN

流速: 0.3mL/分

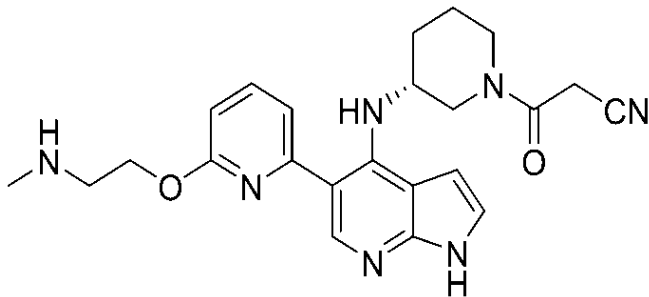
【0591】

(実施例58)

(R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0592】

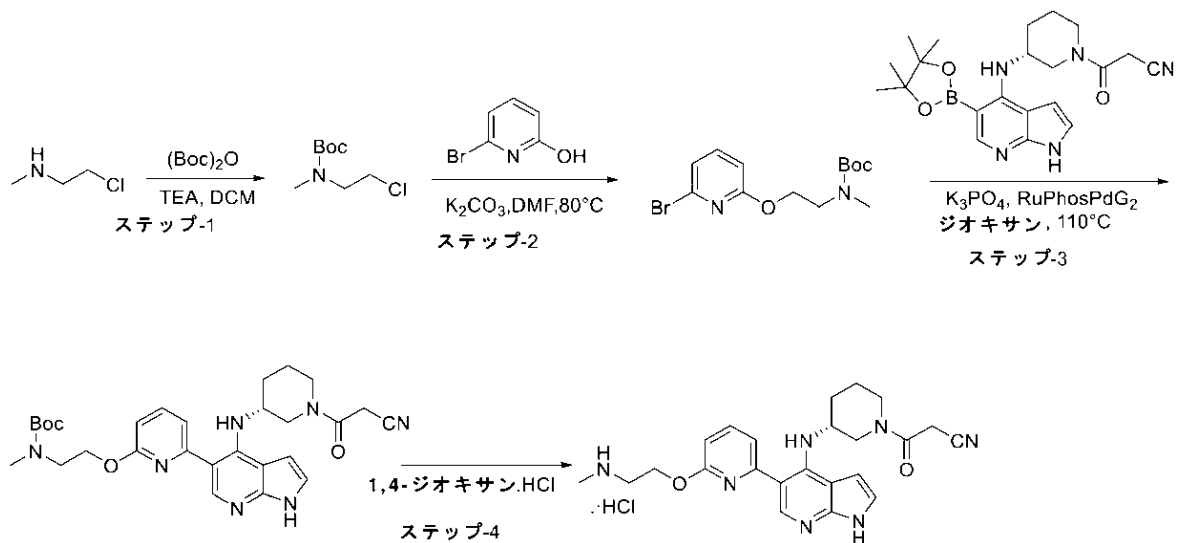
【化328】



スキーム56. (R)-3-(3-((5-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0593】

【化329】



ステップ1: tert-ブチル (2-クロロエチル) (メチル) カルバメートの調製

【0594】

10

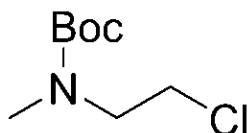
20

30

40

50

【化 3 3 0】



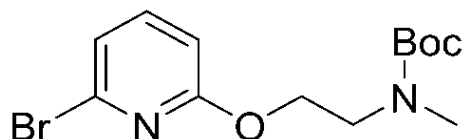
2-クロロ-N-メチルエタン-1-アミン (4.0 g、42.9 mmol) およびトリエチルアミン (17.99 mL、128.7) のジクロロメタン (30 mL) 中攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (12.8 mL、55.8 mmol) を加え、溶液を周辺温度で12時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2-クロロエチル) (メチル) カルバメートを半固体として得た (3 g、粗生成物)。

10

【0595】

ステップ2: tert-ブチル (2-((6-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【化 3 3 1】



20

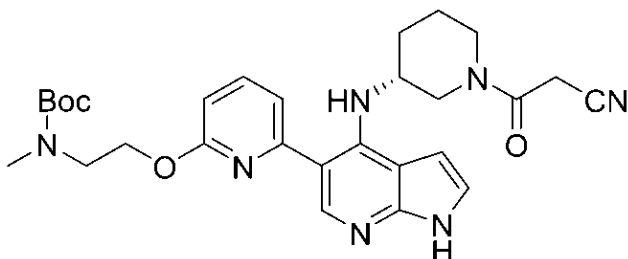
6-ブロモピリジン-2-オール (2.0 g、10.4 mmol) および炭酸カリウム (2.3 g、17.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 懸濁液をtert-ブチル (2-クロロエチル) (メチル) カルバメート (1.5 g、8.6 mmol) に加え、混合物を80℃に12時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、tert-ブチル (2-((6-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) エチル) (メチル) カルバメートを無色の粘着性の固体として得た (0.65 g、26% 収率): MS (ES) m/z 330.1; 333.1 (1:1; M+H)。

30

【0596】

ステップ3: tert-ブチル (R) - (2-((6-(4-(1-(2-シアノアセチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) ピリジン-2-イル) オキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【化 3 3 2】



40

(R) - 3-オキソ-3-(3-((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) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) プロパンニトリル (0.2 g、0.49 mmol、実施例 61、ステップ1)、およびtert-ブチル (2-((6-ブロモピリジン-2-イル) オキシ) エチル) (メチル) カルバメート (0.16 g、0.49 mmol) の1,4

50

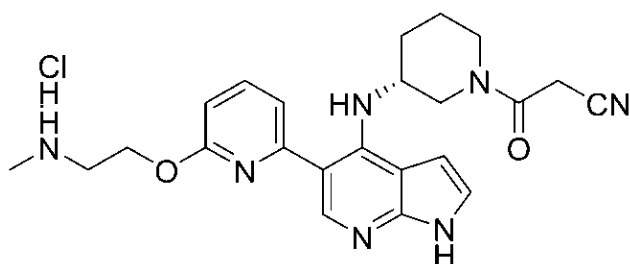
ージオキサン（8 mL）中攪拌溶液に、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パラジウム（II）（0.04 g、0.05 mmol）を加え、これに続いてリン酸カリウムの2 M水溶液（0.31 g、1.46 mmol）を加え、混合物を窒素雰囲気下、110℃で12時間攪拌した。反応混合物を周辺温度に冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（5%メタノール／クロロメタン）で精製して、tert-ブチル（R）-（2-（（6-（4-（（1-（2-シアノアセチル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）エチル）（メチル）カルバメートを粘性の褐色の液体として得た（0.06 g、23%収率）：MS（ES）m/z 534.2（M+H）。

10

【0597】

ステップ4：（R）-3-（3-（（5-（6-（2-（メチルアミノ）エトキシ）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル塩酸塩の調製

【化333】



20

tert-ブチル（R）-（2-（（6-（4-（（1-（2-シアノアセチル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル）ピリジン-2-イル）オキシ）エチル）（メチル）カルバメート（0.05 g、0.09 mmol）のジオキサン（1 mL）：ジオキサン中4 N塩酸塩（0.5 mL）中溶液を周辺温度で40分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィーで精製して、（R）-3-（3-（（5-（6-（2-（メチルアミノ）エトキシ）ピリジン-2-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル塩化水素をオフホワイト色の固体として得た（0.01 g、23%収率）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.14 (br s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 1.68 (br s, 3H); MS（ES）m/z 434.6（M+H）。

30

分析用条件：

Kinetex EVO C18（100 mm×2.1 mm×2.6 μm）

移動相（A）：水中0.1%トリフルオロ酢酸

移動相（B）：MeCN

流速：0.75 mL／分

40

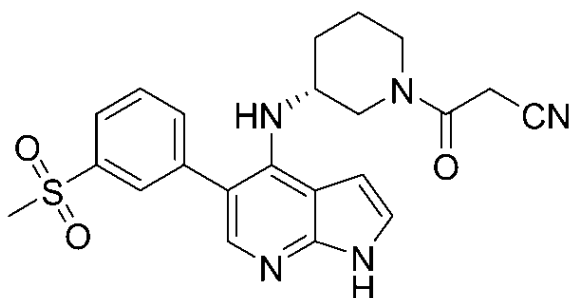
【0598】

（実施例59）

（R）-3-（3-（（5-（3-（メチルスルホニル）フェニル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル）アミノ）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリルの調製

50

【化 3 3 4】

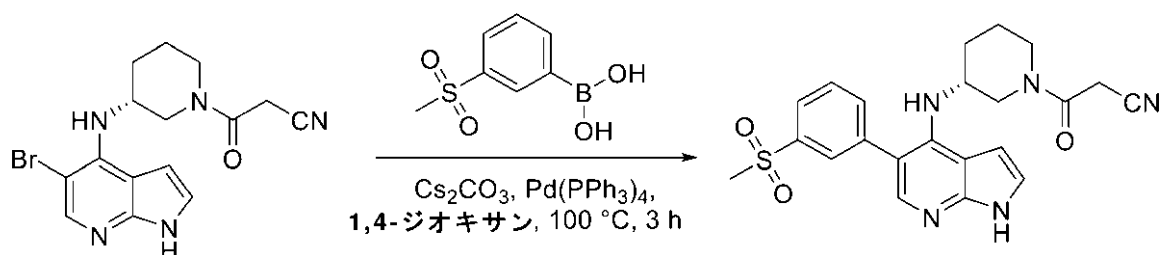


10

スキーム 57. (R)-3-(3-((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0599】

【化 3 3 5】

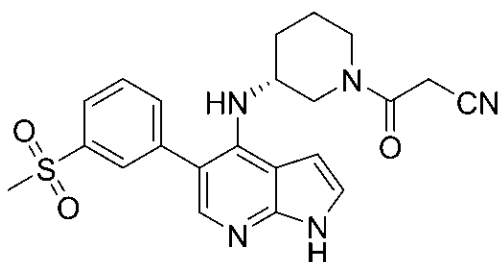


20

(R)-3-(3-((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0600】

【化 3 3 6】



30

(R)-3-(3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (0.05 g、0.14 mmol) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 中攪拌溶液に、3-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸 (0.04 g、0.21 mmol) および炭酸セシウムの 2 M 水溶液 (0.13 g、0.41 mmol) を加え、混合物をアルゴンで 15 分間脱気した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.01 g、0.07 mmol) を加え、生成した混合物を封管内で、100 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を収集し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (5% メタノール/ジクロロメタン) で精製して、(R)-3-(3-((5-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.05 g、42% 収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 70 °C で VT) δ 11.23 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.22

40

50

(s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.84 (br s, 5H), 3.42 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.51-1.58 (m, 3H); MS (ES) m/z 437.9 (M+H).

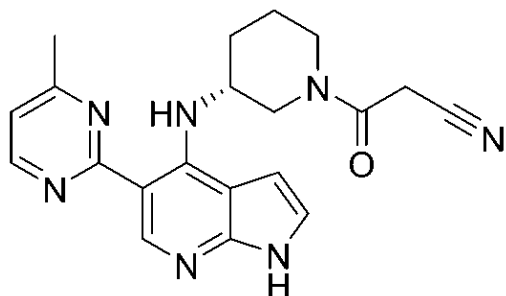
【0601】

(実施例60)

(R)-3-(3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【化337】

10

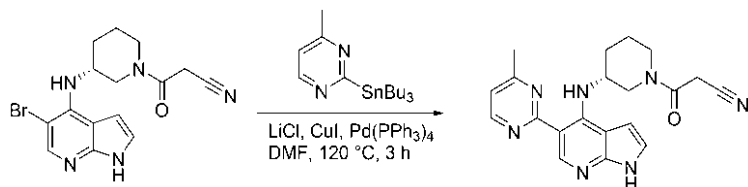


スキーム58. (R)-3-(3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

20

【0602】

【化338】

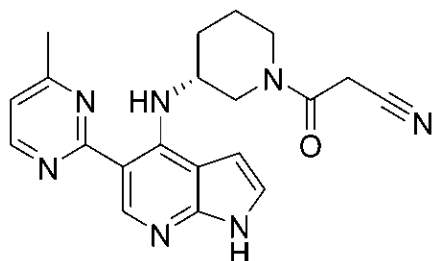


(R)-3-(3-((5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

30

【0603】

【化339】



40

(R)-3-(3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (0.4 g、1.1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液に、塩化リチウム (0.095 g、1.1 mmol)、4-メチル-2-(トリブチルスタニル)ピリミジン (0.50 g、1.3 mmol)、ヨウ化銅 (0.021 g、0.05 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.07 g、0.05 mmol) を加え、生成した混合物を、窒素雰囲気下、封管内で120 °Cで3時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗

50

浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(3-(5-(4-メチルピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.01g、7%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.30-4.55 (m, 1H), 3.55-4.05 (m, 3H), 3.30-3.45 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 3H); MS (ES) m/z 376.1 ($M+H$).
分析用条件:

カラム: X-Bridge C-18 (250mm $\times$ 4.6mm $\times$ 5 μ m)

移動相(A): 水中0.1%アンモニア

移動相(B): MeCN

流速: 1.0mL/分

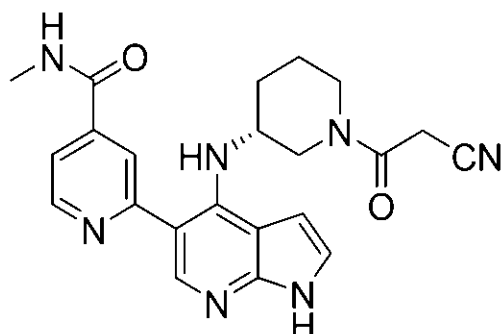
【0604】

(実施例61)

(R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソニコチンアミドの調製

【0605】

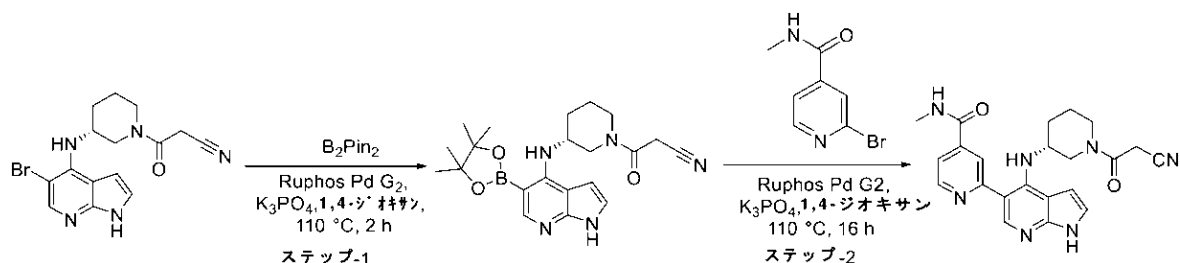
【化340】



スキーム59. (R)-2-(4-(1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソニコチンアミドの調製

【0606】

【化341】



ステップ1: (R)-3-オキソ-3-(3-(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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0607】

10

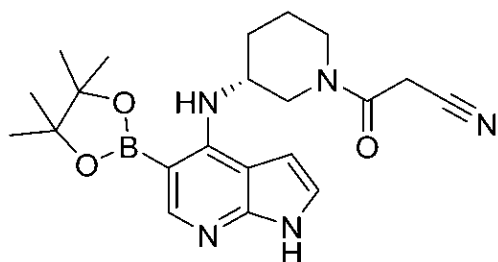
20

30

40

50

【化 3 4 2】

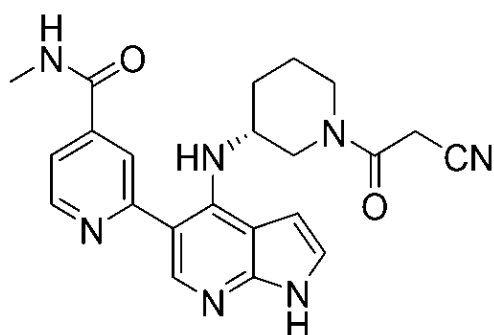


(R)-3-(3-((5-bromo-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile (0.20 g, 0.55 mmol) の 1, 4-ジオキサン (6 mL) 中攪拌溶液に、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.14 g, 0.57 mmol)、リン酸カリウム (0.35 g, 1.66 mmol) およびクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.09 g, 0.11 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、110℃で2時間の間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-オキソ-3-(3-((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)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルを粘着性の褐色の固体として得た (0.45 g、粗生成物)。

【0608】

ステップ2：(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)-N-メチルイソニコチンアミドの調製

【化 3 4 3】



(R)-3-oxo-3-(3-((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)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリル (0.20 g, 0.49 mmol) の 1, 4-ジオキサン：水 (10 mL) 中攪拌溶液に、2-ブromo-N-メチルイソニコチンアミド (0.13 g, 0.58 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.04 g, 4.89 mmol) およびリン酸カリウムの 2 M 水溶液 (0.31 g, 0.15 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、110℃で攪拌した。16時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、DCMで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-2-(4-((1-(2-シアノアセチル)ピペリジン-3-イル)ア

ミノ) - 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) - N-メチルイソニコチンアミドを薄黄色の固体として得た(0.08 g、7%収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 80°CでVT) 11.23 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.51-8.62 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.19-4.38 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 2.84-2.85 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.60 (m, 2H); MS (ES) m/z 418.3 (M+H) $^+$.

分析用条件:

カラム: X-Bridge、C18 (19 mm×100 mm×5 mic)

移動相(A): 水中0.1%アンモニア

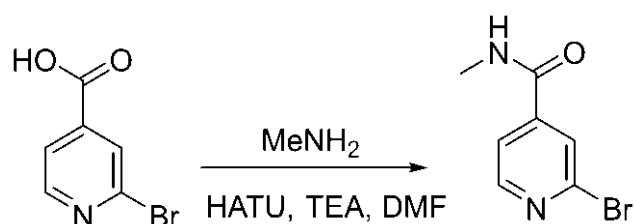
移動相(B): MeCN

流速: 20.0 mL/分

【0609】

2-ブロモ-N-メチルピリジン-4-カルボキサミドの調製

【化344】



2-ブロモイソニコチン酸(1.0 g、4.95 mmol)および(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(2.45 g、6.44 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。メチルアミン(12.4 mL、24.8 mmol)を加え、これに続いてトリエチルアミン(1.04 mL、7.43 mmol)を加え、混合物を周辺温度で攪拌した。5時間後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、2-ブロモ-N-メチルピリジン-4-カルボキサミドを粘性の無色の液体として得た(0.85 g、3.95 mmol): MS (ES) m/z 214.9 (M+1)。

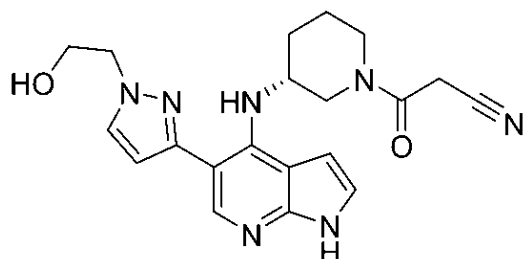
【0610】

(実施例62)

(R)-3-(3-((5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0611】

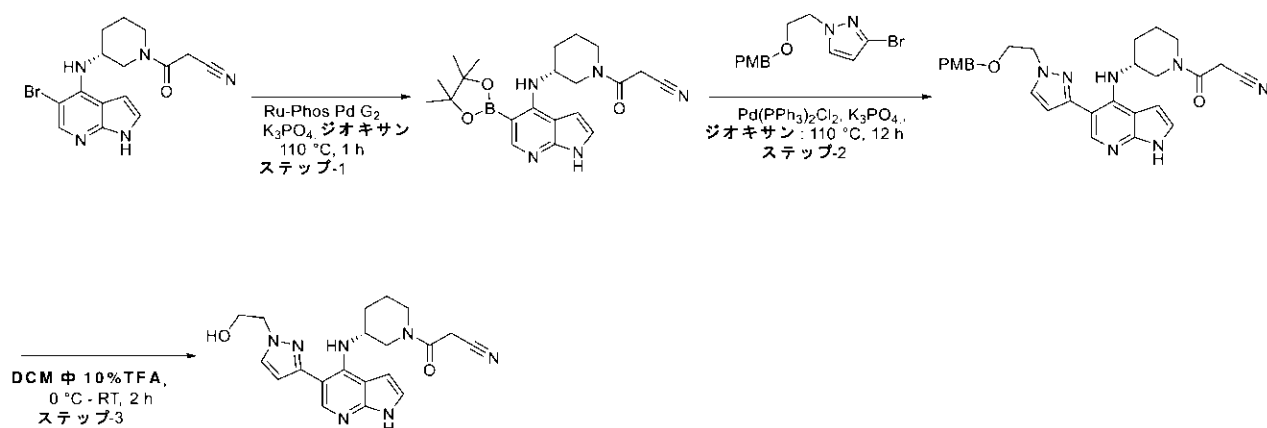
【化345】



スキーム60. (R)-3-(3-((5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0612】

【化346】



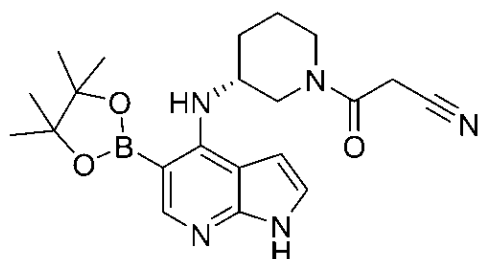
10

ステップ1：(R)-3-オキソ-3-(3-(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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパンニトリルの調製

【0613】

【化347】

20



(R)-3-(3-(5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (0.35 g、0.96 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (0.36 g、1.45 mmol)、リン酸カリウム (0.60 g、2.89 mmol) の1,4-ジオキサソラン (10 mL) 中懸濁液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II) (0.07 g、0.09 mmol) を加え、混合物を110 °Cで1時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、混合物をワークアップなしで次のステップに使用した。

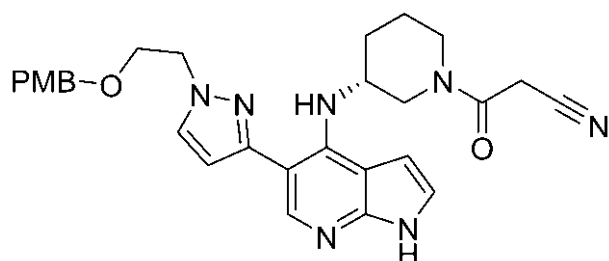
【0614】

ステップ2：(R)-3-(3-(5-(1-(2-(4-メトキシベンジル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0615】

【化348】

40



50

(R)-3-oxo-3-(3-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-oxoxasporan-2-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)propanenitrile (約0.35 g)、3-bromo-1-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1H-pyrazole (0.39 g、1.283 mmol) のジオキサン (10 mL) 中攪拌混合物に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.03 g、0.04 mmol) を加え、これに続いてリン酸カリウムの2 M水溶液 (0.54 g、2.56 mmol) を加え、反応混合物を110℃で12時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、セライトを介して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5%メタノール/ジクロロメタン) を使用して、粗材料を精製して、2(R)-3-(3-((5-(1-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile を褐色の半固体として得た (0.2 g、46%収率) : MS (ES) m/z 514.3 (M+H)。

10

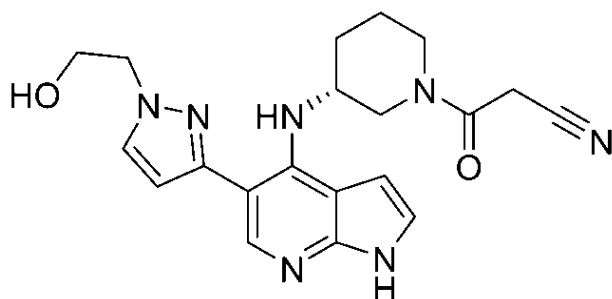
【0616】

ステップ3: (R)-3-(3-((5-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile の調製

【0617】

【化349】

20



2(R)-3-(3-((5-(1-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile (0.18 g、0.35 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を0℃で加え、混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、重曹飽和溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R)-3-(3-((5-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile をオフホワイト色の固体として得た (0.01 g、7%収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.91 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.22-4.23 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 2H), 3.66-3.79 (m, 4H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.77 (m, 4H); MS (ES) m/z 394.4 (M+H)。

30

40

分析用条件:

カラム: X-Bridge C-18 (250 mm × 4.6 mm × 5 μm)

移動相 (A): 水中0.1%アンモニア

移動相 (B): MeCN

流速: 1.0 mL/分

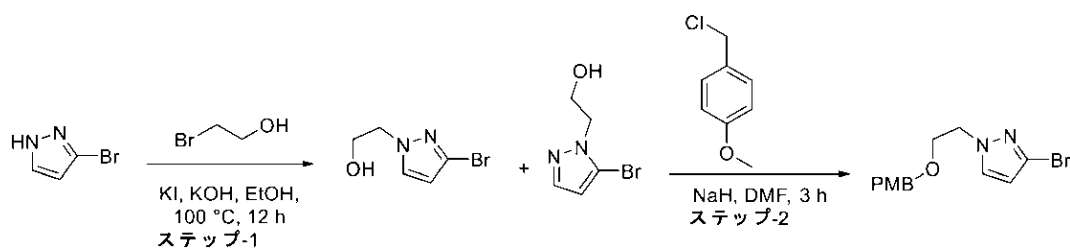
【0618】

3-bromo-1-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1H-pyrazole

50

ルの調製

【化 3 5 0】

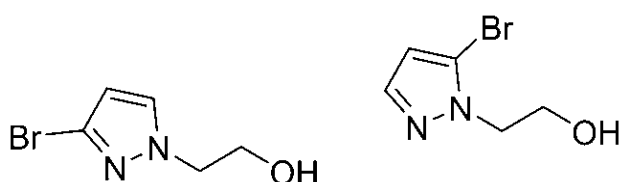


10

ステップ 1 : 2 - (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オールおよび 2 - (5 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オールの調製

【 0 6 1 9 】

【化 3 5 1】



20

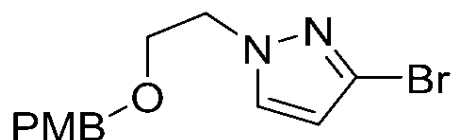
3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール (2 . 5 g 、 1 7 . 1 2 3 m m o l) 、 2 - ブロモエタン - 1 - オール (3 . 9 5 g 、 3 1 . 6 7 m m o l) 、 ヨウ化カリウム (4 . 2 6 g 、 2 5 . 6 8 m m o l) および水酸化カリウム (1 . 9 1 g 、 3 4 . 2 4 m m o l) のエタノール (3 0 m L) 中混合物を 1 0 0 ° C で 1 2 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、濾過して、固体を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 0 . 1 % D E A を有するエタノール) で精製して、2 - (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オールを液体として (1 . 2 g 、 3 7 % 収率) および 2 - (5 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オールを無色の粘着性の固体として得た (0 . 8 g 、 2 4 %) : M S (E S) m / z : 1 9 1 . 0 (M + H) 。

30

【 0 6 2 0 】

ステップ 2 : 3 - ブロモ - 1 - (2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾールの調製

【化 3 5 2】



40

2 - (3 - ブロモ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール (1 . 2 g 、 6 . 3 4 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中攪拌溶液に、水素化ナトリウム (0 . 4 g 、 9 . 5 3 m m o l 、 6 0 % 鉱油分散液) を 0 ° C で加えた。20 分後、1 - (クロロメチル) - 4 - メトキシベンゼン (1 . 4 8 g 、 9 . 5 2 m m o l) を 0 ° C で加え、反応物を周辺温度に 3 時間温めた。反応物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) を使用することによって、粗材料を精製して、3 - ブロモ - 1 - (2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) エチル) - 1 H - ピラゾールを淡黄色の油として得た (1 . 4 5 g 、 7 3 %) : M S (E S) m / z 3 1 3 . 3 (M + H) 。

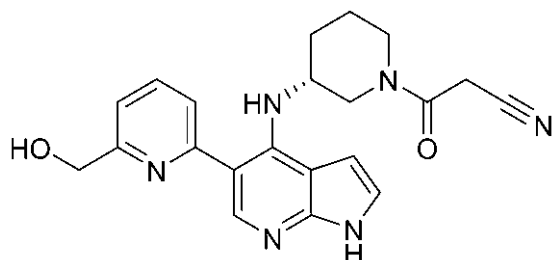
50

【0621】

(実施例63)

(R)-3-(3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【化353】

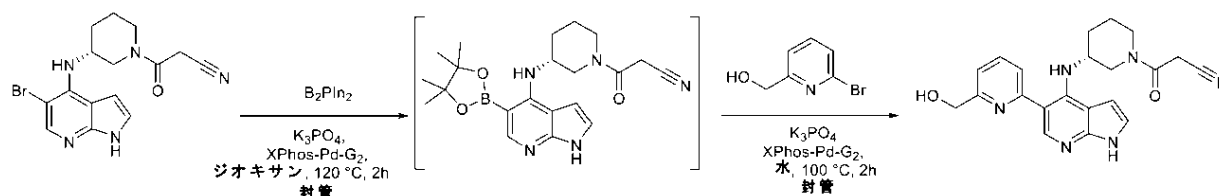


10

スキーム61. (R)-3-(3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【0622】

【化354】

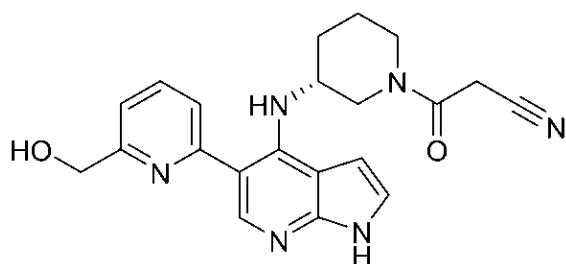


20

(R)-3-(3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリルの調製

【0623】

【化355】



30

(R)-3-(3-((5-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパニトリル(0.35 g、0.96 mmol)のジオキサン(8 mL)中攪拌溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.37 g、1.45 mmol)およびリン酸カリウム(0.61 g、2.9 mmol)を加え、これに続いてXPhos-Pd-G2(0.08 g、0.1 mmol)を加えた。生成した懸濁液を120 °Cに2時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、次いで(6-ブromoピリジン-2-イル)メタノール(0.28 g、1.45 mmol)、リン酸カリウムの2 M水溶液(0.41 g、1.93 mmol)およびXPhos-Pd-G2(0.08 g、0.1 mmol)を加え、混合物を100 °Cで2時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、セライトを介して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料

40

50

を逆相クロマトグラフィーで精製し、(R)-3-(3-((5-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(16 mg、19%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 70°Cで) δ 11.20 (s, 1H), 9.93-10.08 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.23$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.28-4.49 (m, 1H), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 2.80-2.96 (m, 1H), 1.92-2.20 (m, 2H), 1.52-1.86 (m, 3H); MS (ES) m/z : 391.1 (M+H).

分析用条件:

Zorbax-Eclipse XDB C18 (150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μm)

移動相(A): 水中0.1%アンモニア

移動相(B): MeCN

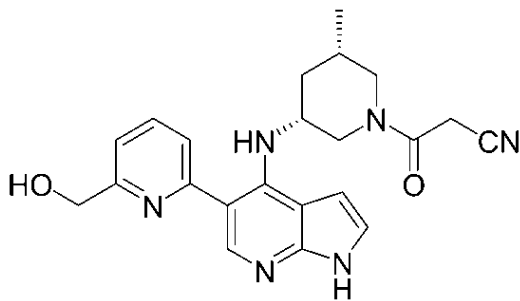
流速: 1.0 mL/分

【0624】

(実施例64)

3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

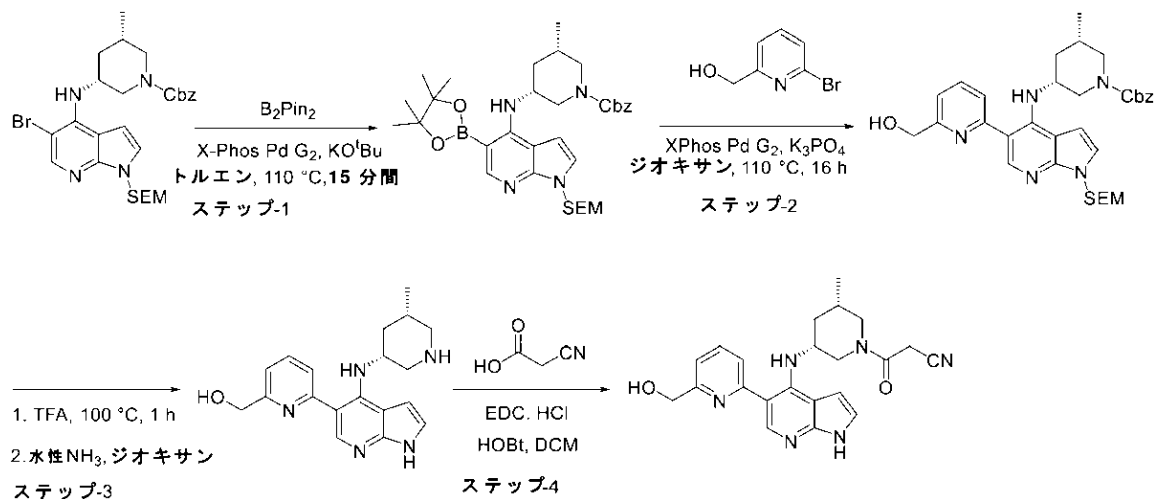
【化356】



スキーム62. 3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0625】

【化357】

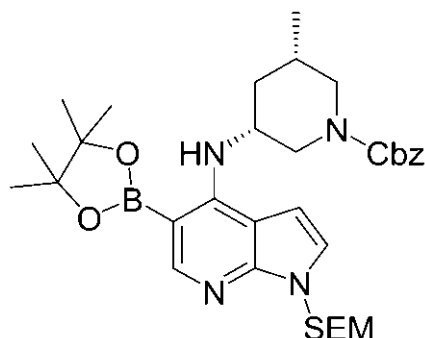


ステップ1: ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4,4,5,5-テ

トラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0626】

【化358】



10

ベンジル(3R, 5S)-3-((5-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.70g、1.22mmol)のトルエン(30.0mL)中撹拌溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(0.19g、0.24mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.68g、2.68mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(0.34g、3.05mmol)を加え、混合物を予熱した油浴内で、110℃で15分間撹拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た(1.24g、粗生成物)：MS(E⁺)m/z 621.4(M+H)。

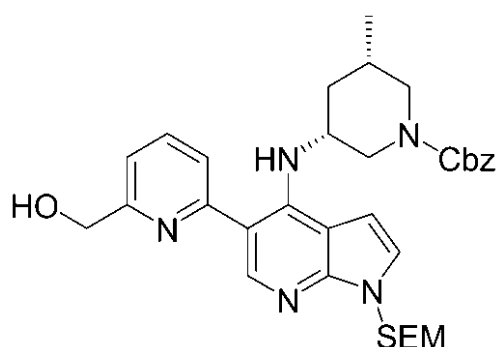
20

30

【0627】

ステップ2：ベンジル(3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化359】



40

ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-

50

1-カルボキシレート (1.20 g、1.93 mmol)、(6-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (0.24 mg、1.29 mmol)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.20 g、0.26 mmol) およびリン酸三カリウムの 2 M 水溶液 (1.09 g、5.16 mmol) の 1, 4-ジオキサン (35 mL) 中攪拌混合物を 110 °C で 16 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を、0 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出する *combiflash* で精製して、ベンジル (3R, 5S) - 3 - ((5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ) - 5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート)を粘性の褐色の液体として得た (0.51 g、66 % 収率) : MS (ES) *m/z* 602.4 (M+H)。

10

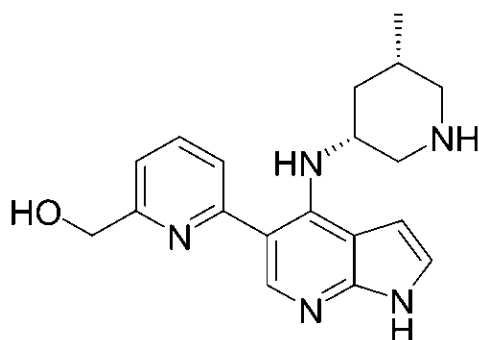
【0628】

ステップ 3 : (6 - (4 - ((3R, 5S) - 5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ) - 1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノールの調製

【0629】

【化360】

20



ベンジル (3R, 5S) - 3 - ((5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ) - 5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.56 g、0.85 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) 中攪拌溶液を 100 °C に 1 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、次いで減圧下で濃縮し、残渣を 1, 4-ジオキサン : アンモニア水 (5 mL : 5 mL) に溶解し、周辺温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、(6 - (4 - ((3R, 5S) - 5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ) - 1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノールを粘性の褐色の液体として得た (0.52 g、粗生成物) ; MS (ES) *m/z* 338.2 (M+H)。

30

【0630】

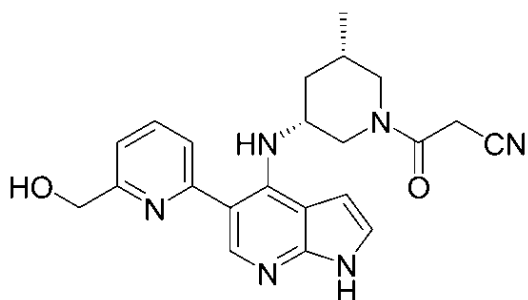
ステップ 4 : 3 - ((3R, 5S) - 3 - ((5 - (6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ) - 5-メチルピペリジン-1-イル) - 3-オキソプロパンニトリルの調製

40

【0631】

50

【化 3 6 1】



10

2-シアノ酢酸 (0.14 g、1.69 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.21 mg、1.35 mmol) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.32 g、1.69 mmol) のジクロロメタン (4.0 mL) 中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。次いで、(6-(4-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)メタノール (0.38 g、1.13 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (1.08 mL、5.63 mmol) を加え、混合物を周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗生成物を精製して、3-((3R, 5S)-3-((5-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た (0.03 g、7% 収率) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C で VT) δ 11.16 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 3.87-4.07 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.0 Hz, 3H); MS (ES) m/z 405.2 (M+H).

分析用条件：

流速：0.3 mL / 分

カラム：A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8 (5 0 m m × 2 . 1 m m × 2 . 7 3 μ m)

移動相 (A) : 水中 0.1% ギ酸

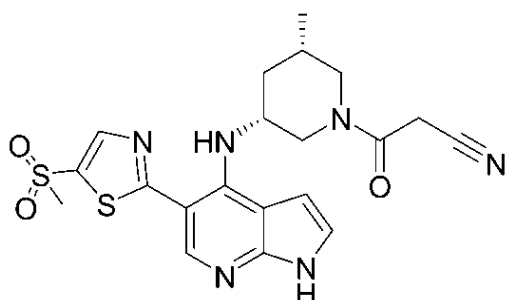
移動相 (B) : MeCN

【 0 6 3 2 】

(实施例 6 5)

3-(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

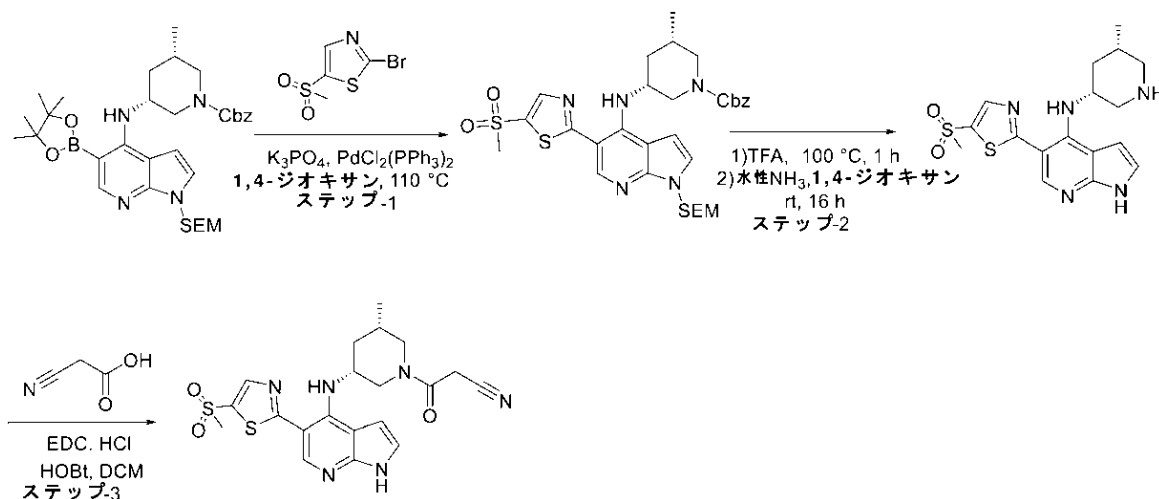
【化 3 6 2】



スキーム 63. 3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0633】

【化363】



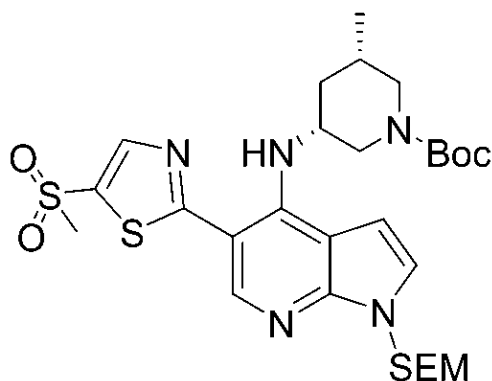
10

20

ステップ1: tert-ブチル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0634】

【化364】



30

ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-{{[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-{{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(1.0 g、1.61 mmol)および2-ブロモ-5-メタンズルホニル-1,3-チアゾール(0.28 g、1.18 mmol)の1,4-ジオキサン(30 mL)中攪拌溶液に、パラジウム(II)ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロリド(0.15 g、0.21 mmol)およびリン酸三カリウムの2 M水溶液(0.91 g、4.30 mmol)を加え、混合物を110 °Cに16時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペ

40

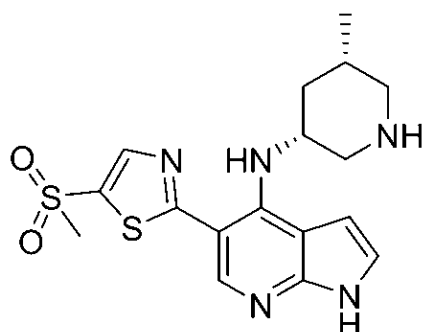
50

リジン-1-カルボキシレートを粘性の褐色の液体として得た (0.32、45% 収率) : MS (ES) m/z 622.8 (M+H)。

【0635】

ステップ2: N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【化365】



10

tert-ブチル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.52 g、1.00 mmol) のトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) 中攪拌溶液を、封管内で、100℃で1時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、次いで、減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン:アンモニア水 (5 mL:5 mL) に溶解し、周辺温度で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを褐色の粘着性の固体として得た (0.45 g、粗生成物) : MS (ES) m/z 392.1 (M+H)。

20

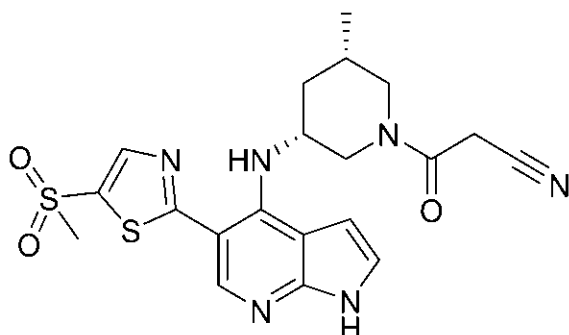
【0636】

ステップ3: 3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

30

【0637】

【化366】



40

2-シアノ酢酸 (0.13 g、1.53 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.19 mg、1.23 mmol) および N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.29 g、1.53 mmol) のジクロロメタン (4.0 mL) 中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。次いで、N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン (0.40 g、1.02 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0.70 mL、5.11 mmol) を加え、混

50

合物を周辺温度で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィーで精製して、3-((3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(5-(メチルスルホニル)チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.05 g、11%収率): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°CでVT) δ 11.56 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 3.84-4.44 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.20-2.40 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.15-1.27 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ES) m/z 459.1 (M+H).

10

分析用条件:

移動相 A: H₂O 中 0.1% NH₄OH

移動相 B: MeCN

カラム: X-Bridge、C18 19*100*5ミクロン

流速: 20 mL / 分

【0638】

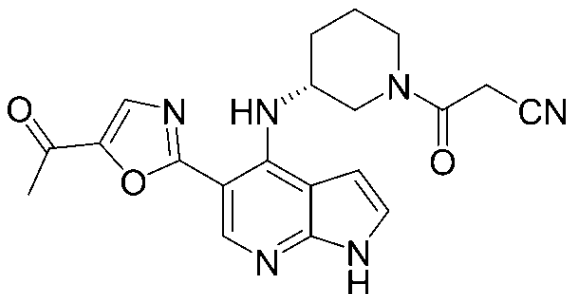
(実施例66)

(R)-3-((3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

20

【0639】

【化367】



30

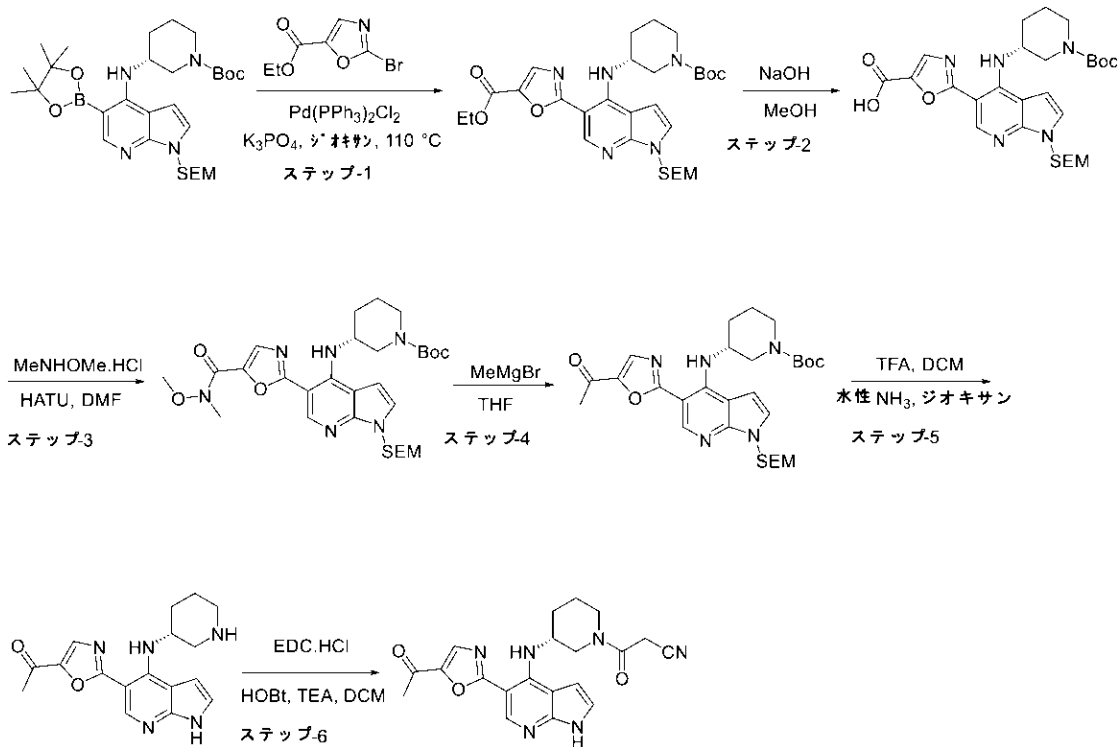
スキーム64. (R)-3-((3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0640】

40

50

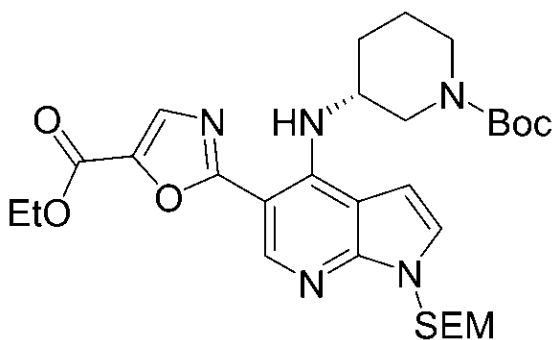
【化 3 6 8】



ステップ1：エチル（R）-2-（4-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）オキサゾール-5-カルボキシレート
の調製

【0641】

【化369】



tert-ブチル（3R）-3- { [5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1- { [2-（トリメチルシリル）エトキシ] メチル } -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート（1.50 g、2.62 mmol）およびエチル 2-プロモ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート（0.38 g、1.74 mmol）の1,4-ジオキサン（40 mL）中攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（0.25 g、0.35 mol）およびリン酸三カリウムの2 M水溶液（1.48 g、6.97 mmol）を加え、混合物を 110°C で16時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（20% 酢酸エチル／ヘキサン）を使用して、粗生成物を精製して、エチル（R）-2-（4-（（1-

(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキサゾール-5-カルボキシレート粘性の褐色の液体として得た(0.65g、63%収率) : MS (ES) m/z 586.3 (M+H)。

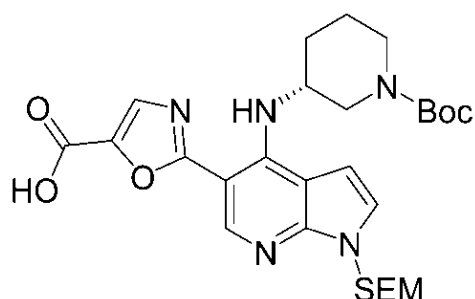
【0642】

ステップ2 : (R)-2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキサゾール-5-カルボン酸の調製

【0643】

【化370】

10



エチル (R)-2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキサゾール-5-カルボキシレート(0.50g、0.85mmol)のメタノール(20mL)中攪拌溶液に、水酸化ナトリウムの2M水溶液(0.17g、4.27mmol)を加え、溶液を周辺温度で4時間攪拌した。反応物を濃縮して、揮発物を除去し、得た残渣を水に溶解し、1N塩酸で酸性化し、pH約3に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、(R)-2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル) オキサゾール-5-カルボン酸を無色のゴム状物質として得た(0.22g、46%収率) : MS (ES) m/z 558.3 (M+H)。

20

30

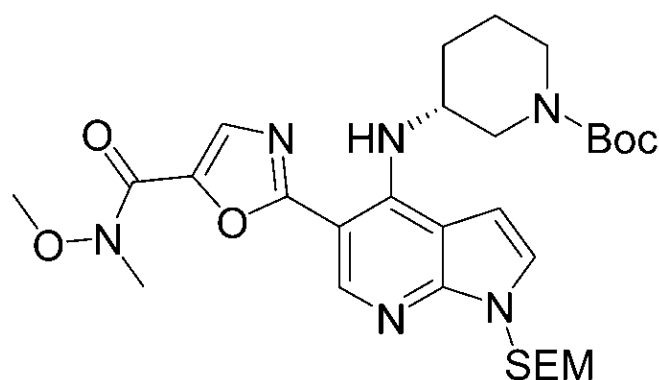
【0644】

ステップ3 : tert-ブチル (R)-3-((5-(5-(メトキシ(メチル)カルバモイル) オキサゾール-2-イル) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0645】

【化371】

40



(R)-2-(4-((1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2,

50

3-b] ピリジン-5-イル) オキサゾール-5-カルボン酸 (0.22 g、0.40 mmol) および 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU) (0.23 g、0.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中溶液を周辺温度で3分間攪拌した。次いでN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.2 g、1.2 mmol) を加えた。これに続いてトリエチルアミン (0.38 mL、2.76 mmol) を加え、混合物を周辺温度で5時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを粘性の液体として得た (0.2 g、84% 収率) : MS (ES) m/z 601.6 (M+H)。

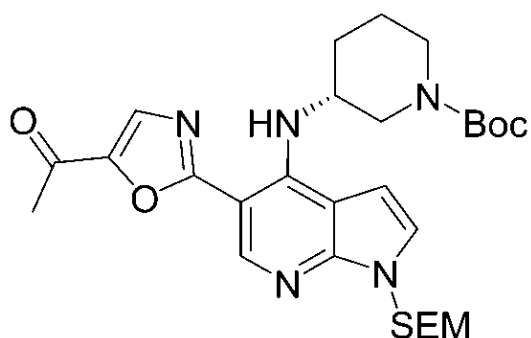
10

【0646】

ステップ4: tert-ブチル(R)-3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化372】

20



tert-ブチル(R)-3-((5-(5-(メトキシ(メチル)カルバモイル)オキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.33 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 中溶液に、0°C でメチルマグネシウムブロミド (0.34 mL、1.00 mmol) を加えた。反応混合物を周辺温度に温め、終夜攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40% 酢酸エチル/ヘキサン) を使用して、粗材料を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-(5-アセチルオキサゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを薄黄色の半固体として得た (0.12 g、65% 収率) : MS (ES) m/z 556.3 (M+H)。

30

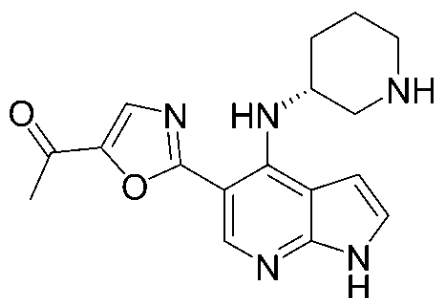
40

【0647】

ステップ5: (R)-1-(2-(4-(ピペリジン-3-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキサゾール-5-イル)エタン-1-オンの調製

50

【化 3 7 3】



10

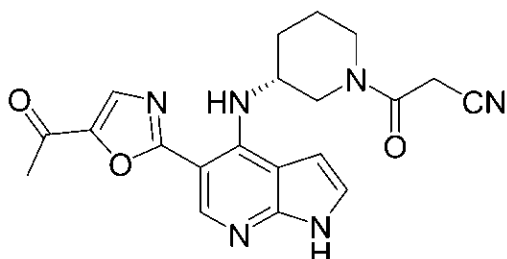
tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (5 - アセチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 2 g 、 0 . 2 2 mmol) のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (2 . 0 mL : 2 . 0 mL) 中溶液を周辺温度で攪拌した。3 時間後、反応物を濃縮乾燥させ、残渣を 1 , 4 - ジオキサン : アンモニア水 (2 mL : 2 mL) に溶解し、周辺温度で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(R) - 1 - (2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オンを無色のゴム状物質として得た (0 . 1 2 g 、粗生成物) : MS (ES) m / z 3 2 6 . 3 (M + H) 。

20

【 0 6 4 8 】

ステップ 6 : (R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - アセチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【化 3 7 4】



30

2 - シアノ酢酸 (0 . 0 4 g 、 0 . 4 2 mmol) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 5 1 g 、 0 . 3 3 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 8 g 、 0 . 4 2 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 5 分間攪拌した。次いで (R) - 1 - (2 - (4 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) オキサゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オン (0 . 0 9 g 、 0 . 2 8 mmol) を加え、これに続いてトリエチルアミン (0 . 2 mL 、 0 . 3 8 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相クロマトグラフィーで精製して、(R) - 3 - (3 - ((5 - (5 - アセチルオキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルを薄黄色の固体として得た (7 . 0 mg 、 7 % 収率) : ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆ , 80 °C で VT) δ 11.53 (br s , 1H) , 9.45 (br s , 1H) , 8.61 (s , 1H) , 8.11 (s , 1H) , 7.21 (s , 1H) , 6.70 (s , 1H) , 4.20 - 4.40 (m , 1H) , 3.80 - 4.00 (m , 3H) , 3.50 - 3.65 (m , 1H) , 3.40 - 3.50 (m , 3H) , 2.00 - 2.15 (m , 2H) , 1.55 - 1.84 (m , 4H) ; MS (ES) m / z 3 9 3 . 1 (M + H) 。

40

50

分析用条件：

移動相 A：H₂O 中 0.1% NH₄OH

移動相 B：MeCN

カラム：Phenomenex、C18、21.2mm×250mm×5ミクロン、

流速：20mL／分

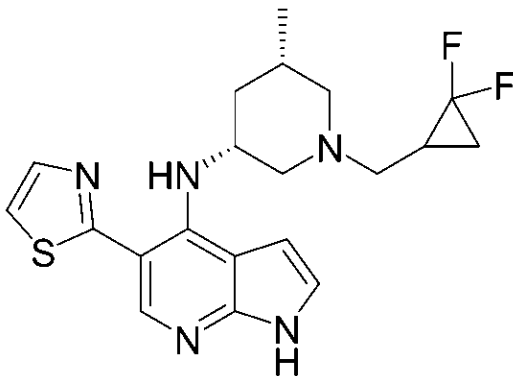
【0649】

(実施例67)

N-((3R,5S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0650】

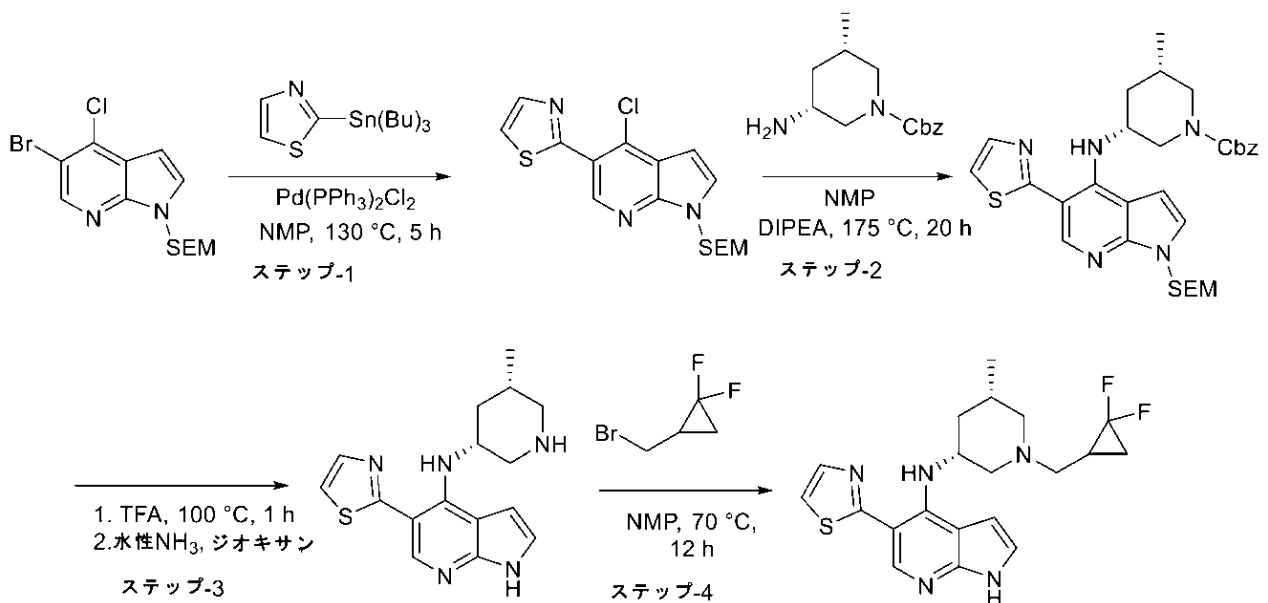
【化375】



スキーム65. N-((3R,5S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0651】

【化376】



ステップ1：2-(4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾールの調製

【0652】

10

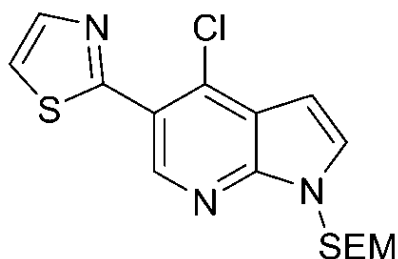
20

30

40

50

【化 3 7 7】



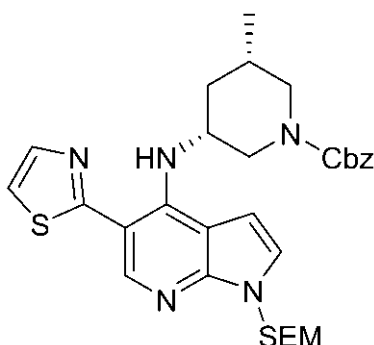
5-ブロモ-4-クロロ-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(1.5 g、4.15 mmol)、2-((トリブチルスタンニル)チアゾール(1.7 g、4.57 mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.58 g、0.83 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(15 mL)中攪拌溶液を、窒素雰囲気下、封管内で、130℃で加熱した。5時間後、反応混合物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中10%酢酸エチル)を使用することにより、粗材料を精製して、2-((4-クロロ-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾールを無色の油状物質として得た(0.75 g、49%収率)：MS(ES)m/z 365.8(M+H)。

【0653】

ステップ2：ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-((チアゾール-2-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート)の調製

【0654】

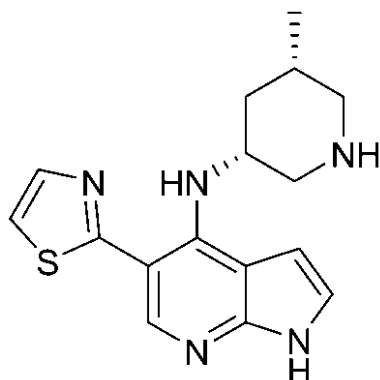
【化 3 7 8】



2-((4-クロロ-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)チアゾール(1.0 g、2.73 mmol)、ベンジル(3R, 5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(0.74 g、3.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0 mL、13.6 mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(20 mL)中攪拌溶液を、175℃で20時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20%酢酸エチル)を使用することによって、粗材料を精製して、ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-((チアゾール-2-イル)-1-((2-((トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート)を黄色の液体として得た(0.5 g、32%収率)：MS(ES)m/z 578.9(M+H)。

【0655】

ステップ 3：N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製
【化 379】



10

ベンジル(3S, 5R)-3-メチル-5-((5-(チアゾール-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.5 g、0.39 mmol)およびトリフルオロ酢酸(5.0 mL)の溶液を封管内で、100℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を1,4-ジオキサン：アンモニア水(5.0 mL：5.0 mL)に溶解し、周辺温度で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N-((3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンを得たオフホワイト色の固体として得た(0.2 g、粗生成物)：MS(ES)m/z 314.0(M+H)

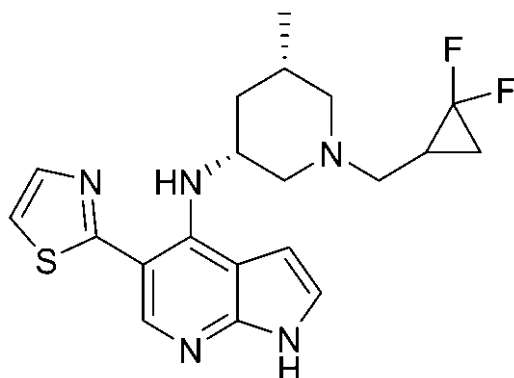
20

【0656】

ステップ 4：N-((3R, 5S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの調製

【0657】

【化 380】



40

((3R, 5S)-5-メチル-N-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]ピペリジン-3-アミン(0.1 g、0.32 mmol)のN-メチルピロリジン-2-オン(1.5 mL)中攪拌溶液に、2-(ブロモメチル)-1,1-ジフルオロシクロプロパン(0.87 g、0.51 mmol)を加え、溶液を封管内で、70℃で12時間加熱した。冷却後、反応物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗材料を精製して、N-((3R, 5S)-1-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)-5-(チアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-

50

4-アミン (0.003 g、3%収率) をオフホワイト色の固体として得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°CでVT) δ 11.35 (m, 1H), 9.53 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.73-1.92 (m, 3H), 1.42-1.59 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.90-1.11 (m, 4H); MS (ESI) m/z 404.3 (M+H).

分析用条件：

カラム：Sunfire C18 19*150*5ミクロン

移動相 (A)：H₂O中0.1% TFA

移動相 (B)：MeCN

流速：20 mL / 分

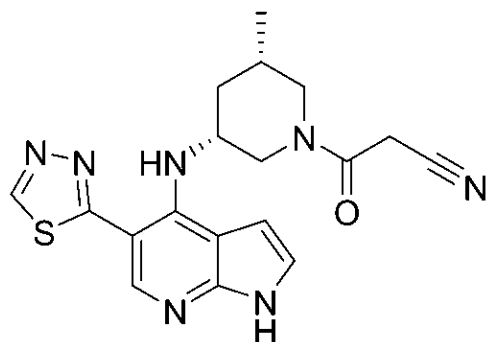
【0658】

(実施例68)

3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0659】

【化381】



スキーム66. 3-((3R, 5S)-3-((5-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルの調製

【0660】

10

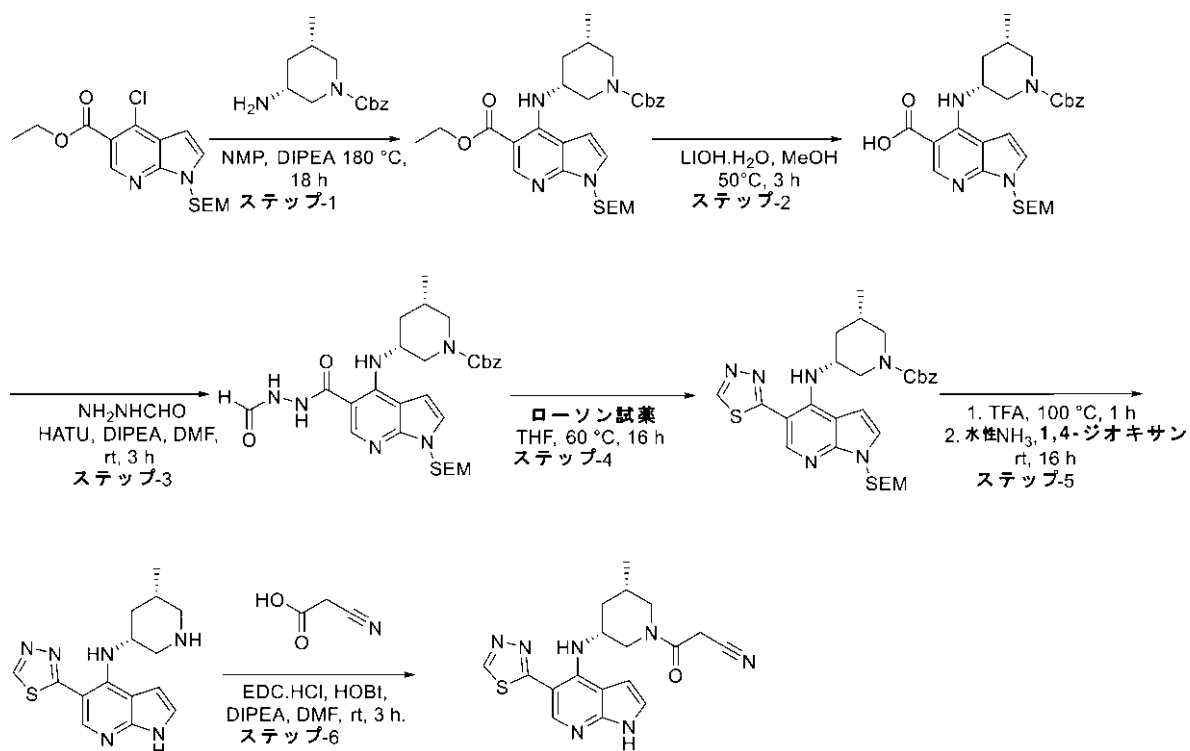
20

30

40

50

【化 3 8 2】



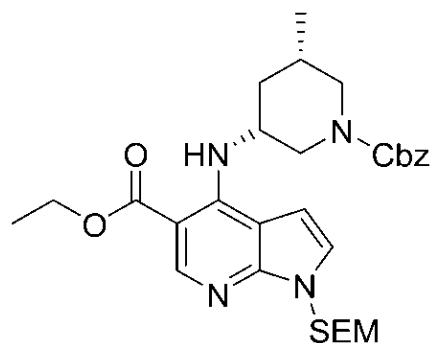
10

20

ステップ1：エチル 4-(((3R, 5S) -1-((ベンジルオキシ) カルボニル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレートの調製

【0661】

【化 3 8 3】



30

エチル 4-クロロ-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (1.0 g、2.82 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (15 mL) 中攪拌溶液に、ベンジル (3R, 5S) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.84 g、3.38 mmol) を加え、これに続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0 mL) を加え、混合物を封管内で、180 °C に 18 時間加熱した。反応混合物を周辺温度に冷却し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、エチル 4-(((3R, 5S) -1-((ベンジルオキシ) カルボニル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) -1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボキシレートを無色の油状物質として得た (0.85 g、53% 収率) : MS (ES) m/z 5

40

50

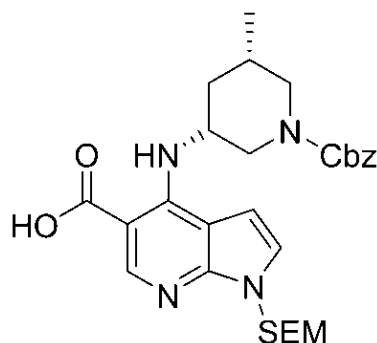
67.3 [M+H]⁺。

【0662】

ステップ2：4-((3R, 5S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸の調製

【0663】

【化384】



10

エチル 4-((3R, 5S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート (0.85 g、1.50 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、水酸化リチウム-水和物の 2 M 水溶液 (0.126 g、3.0 mmol) を加え、溶液を室温で 6 時間、50 °C で 2 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、減圧下で濃縮して、揮発物を除去した。残渣を水に溶解し、1 N 塩酸で酸性化して、pH 約 3 を調節した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を n-ペンタンで粉砕して、4-((3R, 5S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸を粘性の固体として得た (0.7 g、粗生成物)：MS (ES) m/z 539.3 [M+H]⁺。

20

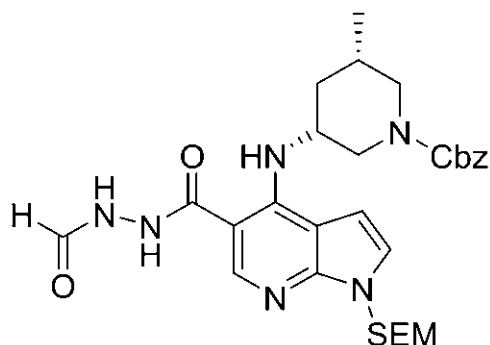
30

【0664】

ステップ3：ベンジル (3R, 5S)-3-((5-((2-ホルミルヒドラジン-1-カルボニル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0665】

【化385】



40

4-((3R, 5S)-1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸 (0.6 g、1.11 mmol) およ

50

び 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (0.50 g、1.34 mmol) のジメチルホルムアミド (10 mL) 中溶液を周辺温度で 3 時間攪拌した。ホルミルヒドラジド (0.13 g、2.23 mmol) を加え、これに続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL、3.34 mmol) を加え、混合物を周辺温度で 3 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル (3 R, 5 S) - 3 - ((5 - (2 - ホルミルヒドラジン - 1 - カルボニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート) をオフホワイト色の固体として得た (0.45 g、69% 収率) : MS (ES) m/z 581.3 [M+H]⁺。

10

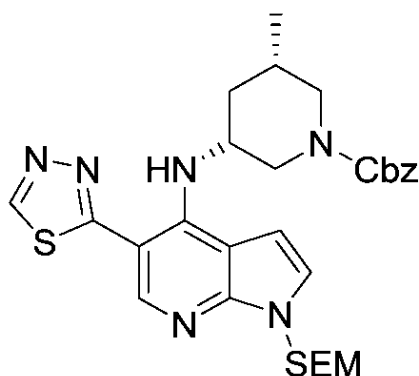
【0666】

ステップ 4 : ベンジル (3 R, 5 S) - 3 - ((5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート) の調製

【0667】

【化 386】

20



ベンジル (3 R, 5 S) - 3 - ((5 - (2 - ホルミルヒドラジン - 1 - カルボニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.45 g、0.77 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、ローソン試薬 (0.47 g、1.16 mmol) を周辺温度で加え、混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、重曹飽和溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、ベンジル (3 R, 5 S) - 3 - ((5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート) をオフホワイト色の固体として得た (0.35 g、78% 収率) : MS (ES) m/z 579.3 [M+H]⁺。

30

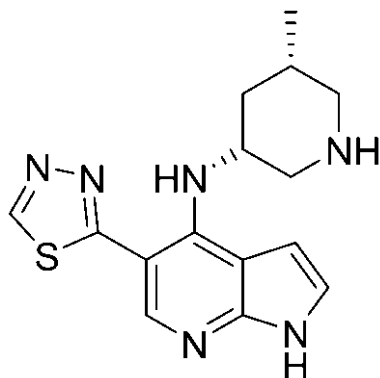
40

【0668】

ステップ 5 : N - ((3 R, 5 S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン) の調製

50

【化 3 8 7】



10

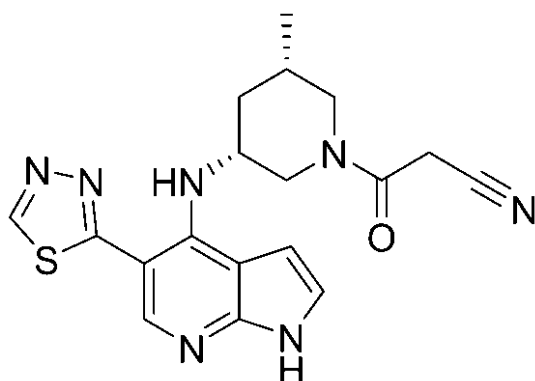
ベンジル (3R, 5S) - 3 - ((5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.35 g、1.02 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (5.0 mL) の溶液を封管内で、100℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得た残渣を1, 4 - ジオキサン : アンモニア水 (5.0 mL : 5.0 mL) に溶解し、周辺温度で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、N - ((3R, 5S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミンをオフホワイト色の固体として得た (0.3 g、粗生成物) : MS (ES) m/z 315.2 (M+H)。

20

【0669】

ステップ6 : 3 - ((3R, 5S) - 3 - ((5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

【化 3 8 8】



30

2 - シアノ酢酸 (0.16 g、1.91 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g、1.43 mmol) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.27 g、1.43 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中溶液を周辺温度で3分間攪拌し、次いで、N - ((3R, 5S) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0.3 g、0.95 mmol) を加え、これに続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.86 mmol) を加え、生成した混合物を周辺温度で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相クロマトグラフィーを使用して、粗材料を精製して、3 - ((3R, 5S) - 3 - ((5 - (1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) -

40

50

5-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルをオフホワイト色の固体として得た(0.02 g、5%収率): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.36-9.46 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.82-4.84 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.93-4.09 (m, 3H), 3.58-3.61 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.32-1.35 (m, 1H), 0.91 (br s, 3H); MS (ES) m/z 382.4 ($M+H$).

分析用条件:

カラム: X-Bridge、C18 19*100*5ミクロン

移動相(A): 水中0.1%水酸化アンモニウム

移動相(B): MeCN

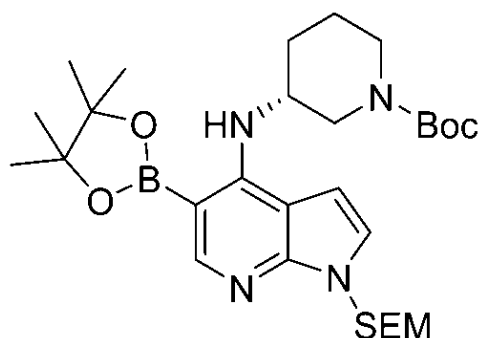
流速: 20 mL/分

【0670】

tert-ブチル(R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0671】

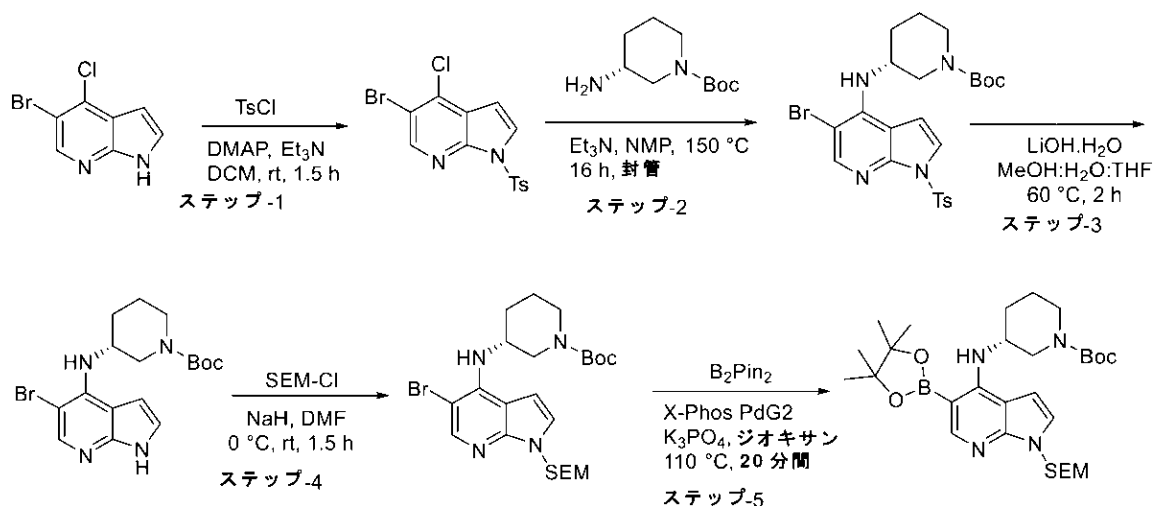
【化389】



スキーム67. tert-ブチル(R)-3-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0672】

【化390】



ステップ1: 5-ブロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ

10

20

30

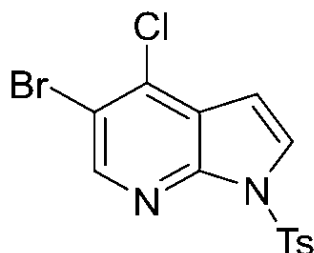
40

50

ンの調製

【0673】

【化391】



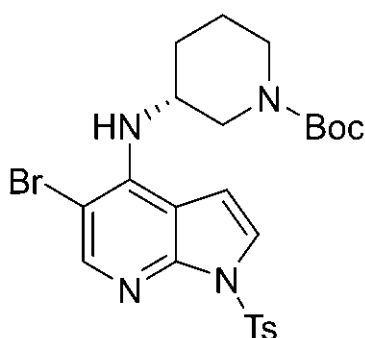
10

5-ブロモ-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(20g、87.3mmol)、トリエチルアミン(36.4mL、262.0mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.06g、8.73mmol)のジクロロメタン(40mL)中攪拌溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド(24.9g、131.0mmol)を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をn-ヘキサンで洗浄して、5-ブロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをオフホワイト色の固体として得た(32.5g、97%収率)：MS(ES)m/z387.0(M+2)。

20

【0674】

ステップ2：tert-ブチル(R)-3-((5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製【化392】



30

封管内で、5-ブロモ-4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(5g、13.0mmol)、tert-ブチル(R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(3.9g、19.5mmol)およびトリエチルアミン(0.9mL、6.5mmol)のN-メチルピロリドン(25mL)中攪拌溶液を150℃で16時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(15%酢酸エチル/ヘキサン)を使用して、粗材料を精製して、tert-ブチル(R)-3-((5-ブロモ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを褐色の液体として得た(4.0g、56%収率)：MS(ES)m/z549(M+)。

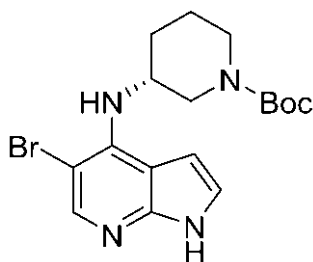
40

【0675】

ステップ3：tert-ブチル(R)-3-((5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【化 3 9 3】



tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (18.4 g、33.5 mmol) および水酸化リチウム - 水和物 (4.93 g、117.5 mmol) の THF : MeOH : 水 (25 mL : 100 mL : 25 mL) 中攪拌溶液を 60 °C に 2 時間加熱した。反応物を周辺温度に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを褐色の液体として得た (12.4 g、粗生成物) : MS (ES) m / z 395.1 (M +) 。

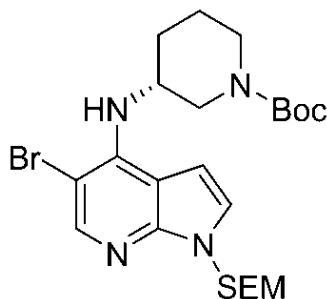
10

【 0 6 7 6 】

ステップ 4 : tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【化 3 9 4】



30

水素化ナトリウム (1.29 g、32.4 mmol、鉱油中 60 % 懸濁液) の乾燥ジメチルホルムアミド (80 mL) 中懸濁液に、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.0 g、20.2 mmol) を 0 °C でゆっくりと加え、混合物を 30 分間攪拌した。次いで、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (6.45 mL、36.4 mmol) を 0 °C で加え、混合物を周辺温度で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、粗材料を得、これをカラムクロマトグラフィー (5 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを黄色の油として得た (7.0 g、66 % 収率) : MS (ES) m / z 525.0 (M +) 。

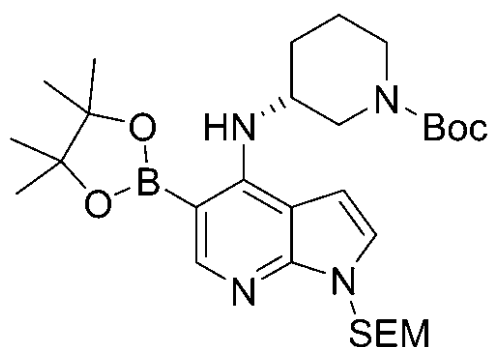
40

【 0 6 7 7 】

ステップ 5 : tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

50

【化 3 9 5】



10

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ブロモ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 g 、 3 . 8 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサソ : トルエン (4 : 1) 中溶液に、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (1 . 2 5 g 、 4 . 9 5 m m o l) および三塩基性リン酸カリウム (2 . 4 2 g 、 1 1 . 4 m m o l) を加えた。混合物を窒素で 1 5 分間パージした。X - P h o s P d G 2 (0 . 6 0 g 、 0 . 7 6 m m o l) を加え、生成した混合物を予熱した油浴上で、1 1 0 ° C で 1 5 分間攪拌した。反応物を周辺温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトを介して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート)を粗生成物として得た (3 g 、粗生成物) : M S (E S) m / z 5 7 3 . 0 (M + H) +。

20

【0678】

生物学的活性アッセイ

JAK1、JAK2、JAK3、およびTyk-2 酵素活性アッセイ

SRCtide (FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂) のリン酸化を測定することにより、JAK3 (a. a. 781-1124、ThermoFisher) の活性を定量化した。2 % 最終 DMSO 濃度を有する 384-ウェル Greiner プレート内で、20 mM HEPES、pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.01 % BSA、および 0.0005 % Tween-20 の緩衝液条件下で、キナーゼ反応を実行した。キナーゼ反応の構成成分は 2.5 nM JAK3、1 μM SRCtide ペプチドおよび 1 μM ATP であった。2 μM から開始して、実施例を用量反応性において試験した (11 の濃度、3 倍連続希釈、二つ組みの反応)。反応物を室温で 40 分間インキュベートし、次いで 20 mM HEPES、pH 7.5 中の 1 : 1 体積の 30 mM EDTA (15 mM EDTA 最終) を添加することにより停止した。反応を停止した後、リン酸化および非リン酸化ペプチドを分離し、Caliper LC3000 / EZリーダーシステムおよび HTS Well Analyzer ソフトウェア (Caliper、A PerkinElmer Company、Hopkinton、MA) を使用して定量化した。GraFit (Erithacus Software Ltd.、Horley、U. K.) を使用して、用量反応性データを 4-パラメーターロジスティカル IC₅₀ 方程式にフィットさせることにより阻害剤作用強度を計算した。

30

40

【0679】

JAK1、JAK2、およびTyk-2 の候補化合物の阻害効力は、Thermo Fisher Scientific において、Z-lyte アッセイを使用して、この会社の Selectscreen で行った。以下が各酵素に対するアッセイの詳細である。

【0680】

JAK1 : 2 X JAK-酵素 / Tyr 06 混合物を 50 mM HEPES pH 6 .

50

5、0.01% B R I J - 3 5、10mM M g C l₂、1mM E G T A、0.02% N a N₃中に調製する。最終の10μLのキナーゼ反応は、50mM H E P E S p H 7.0、0.01% B R I J - 3 5、10 m M M g C l₂、1mM E G T A、0.01% N a N₃中の21.2~91.5 ngのJ A K 1および2 μ M T y r 0 6からなる。1時間のキナーゼ反応のインキュベーション後、5 μ LのD e v e l o p m e n t R e a g e n tの1:128希釈物を加える。

【0681】

J A K 2: 2 X J A K 2 / T y r 0 6 混合物を50mM H E P E S p H 7.5、0.01% B R I J - 3 5、10mM M g C l₂、1mM E G T A中に調製する。最終の10μLのキナーゼ反応は、50mM H E P E S p H 7.5、0.01% B R I J - 3 5、10mM M g C l₂、1mM E G T A中の0.12~0.5 ngのJ A K 2および2 μ M T y r 0 6からなる。1時間のキナーゼ反応のインキュベーション後、5 μ LのD e v e l o p m e n t R e a g e n t Aの1:128希釈物を加える。

10

【0682】

T Y K 2: 2 X T Y K 2 / T y r 0 3 混合物を50mM H E P E S p H 6.5、0.01% B R I J - 3 5、10mM M g C l₂、1mM E G T A、0.02% N a N₃中に調製する。最終の10μLのK i n a s R e a c t i o nは、50mM H E P E S p H 7.0、0.01% B R I J - 3 5、10mM M g C l₂、1mM E G T A、0.01% N a N₃中の3.75~15 ngのT Y K 2および2 μ M T y r 0 3からなる。1時間のキナーゼ反応のインキュベーション後、5 μ LのD e v e l o p m e n t R e a g e n t Aの1:4096希釈物を加える。

20

【0683】

J A K 1、J A K 2およびT Y K 2に対するデータ整理は、酵素の試験とは関係なく、同じように行う。要約すれば、バックグランドシグナルは酵素の非存在下で定義され、無阻害のシグナルはビヒクル(2% D M S O)単独での存在下で定義される。化合物は、20 mM~0.34 nMの範囲の11ポイントの用量反応性で評価した。化合物のI C₅₀値は、化合物の濃度の関数として、発光比の4パラメーターロジスティカルフィットを使用して決定する。結果は表3に示されている。

【0684】

30

40

50

表 3

実施例 番号	JAK1 阻害 IC ₅₀ +++は $\leq 0.01 \mu\text{M}$ を示す ++は $0.01 \sim 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $>1 \mu\text{M}$ を示す	JAK2 阻害 IC ₅₀ +++は $\leq 0.01 \mu\text{M}$ を示す ++は $0.01 \sim 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $>1 \mu\text{M}$ を示す	JAK3 阻害 IC ₅₀ +++は $\leq 0.01 \mu\text{M}$ を示す ++は $0.01 \sim 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $>1 \mu\text{M}$ を示す	Tyk-2 阻害 IC ₅₀ +++は $\leq 0.01 \mu\text{M}$ を示す ++は $0.01 \sim 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $>1 \mu\text{M}$ を示す
1	++	++	++	++
2	+++	++	+++	++
3	++	+	++	+
4	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++
6	+++	++	+++	++
7	++	++	++	++
8	+++	++	+++	++
9	+	+	++	+
10	+++	+++	+++	+++
11	++	++	++	+
12	+	+	++	+
13	++	++	++	+
14	+++	++	+++	++
15	+++	++	+++	++
16	++	+	++	+
17	-	-	-	-
18	+++	++	+++	++
19	++	+	++	+
20	+++	++	++	+
21	+++	++	++	++
22	++	++	++	++
23	++	+	++	+
24	+++	++	+++	+++
25	+++	++	++	++
26	+++	++	++	++
27	++	++	+++	+
28	+++	+++	+++	+++
29	++	++	+++	+
30	+++	+++	+	+++
31	+++	+++	+++	+++
32	+	+	++	+
33	+++	++	+++	++
34	+++	++	+++	++
35	+++	++	+++	++
36	+++	+++	+++	+++
37	+++	++	+++	++

10

20

30

40

50

38	++	++	++	+
39	++	+++	+++	++
40	+++	+++	+++	+++
41	+++	+++	+++	+++
42	+++	+++	+++	+++
43	+++	++	++	++
44	+++	++	++	++
45	+++	+++	+++	+++
46	+++	+++	+++	+++
47	++	++	++	++
48	+++	++	++	++
49	+++	++	+++	++
50	+++	++	+++	++
51	+++	+++	+++	++
52	+++	+++	+++	+++
53	+++	+++	+++	+++
54	++	++	+	+
55	+++	++	+++	+++
56	++	+	+	+
57	+	+	++	+
58	+++	+	++	+
59	+++	+	+	-
60	+++	++	++	++
61	++	++	++	+
62	+++	+++	+++	++
63	+++	+++	+++	++
64	+++	+++	+++	+++
65	+++	+++	+++	+++
66	+++	++	+++	++
67	++	++	+++	++
68	+++	+++	+++	+++

10

20

30

40

50

【0685】

JAK細胞標的モジュレーションアッセイ

標的モジュレーションは、選択された基質のJAKアイソフォーム特異的リン酸化を阻害する化合物の能力に基づいた。Tyr 694に対するIL-2刺激によるSTAT5リン酸化を使用して、JAK1/3化合物の選択性を評価した。Tyr 694に対するGM-CSF刺激によるSTAT5リン酸化を使用して、JAK2化合物の選択性を評価した。Tyr 701に対するIFN γ 刺激によるSTAT1リン酸化を使用して、JAK1/2化合物の選択性を評価した。Tyr 693に対するIL-12刺激によるSTAT4リン酸化を使用して、JAK2/TYK2化合物の選択性を評価した。すべての4種のアッセイで、凍結ストックからのヒトPBMCを解凍し、ペレット化し、完全培地（90% RPMI、10%加熱で不活化したFBS、10mM HEPES、47 μ M 2-ME、ペン/連鎖球菌）に再懸濁させ、96ウェルV字型ボトムプレートのウェル内において、120 μ l完全培地中、ウェル1つ当たり200,000個を配置した。化合物は、1%DMSO（または対照では1%DMSOを有する培地）を有する完全培地中、10 $\times$ 使用ストック溶液のウェル1つ当たり15 μ lとして加え、5%CO₂を有する37 $^{\circ}$ Cインキュベーター内で、穏やかに振盪させながらプレート振盪機上に1時間配置した（3の設定）。刺激は、溶解性サイトカインの添加を使用した。JAK1/3 Phospho-ST

A T 5 アッセイでは、15 μ l の 10 $\times$ 使用ストック組換えヒト I L - 2 を最終濃度 25 ng / ml まで加えた。J A K 2 P h o s p h o - S T A T 5 アッセイでは、15 μ l の 10 $\times$ 使用ストック組換えヒト G M - C S F を最終濃度 5 ng / ml まで加えた。J A K 1 / 2 P h o s p h o - S T A T 1 アッセイでは、組換えヒト I F N γ の 15 μ l の 10 $\times$ 使用ストックを最終濃度 10 ng / ml まで加えた。J A K 2 / T Y K 2 P h o s p h o - S T A T 4 アッセイでは、組換えヒト I L - 12 の 15 μ l の 10 $\times$ 使用ストックを最終濃度 1.7 ng / ml まで加えた。次いで、プレートインキュベーター内のプレート振盪機に戻し、追加の 5、5、10、および 25 分間のそれぞれの時点で、プレートをインキュベーターから取り外し、プレートシーラーで密閉し、細胞を 400 $\times$ g で 5 分間ペレット化した。ペレット形成後、培地を吸引により除去し、細胞をアッセイ特異的な細胞溶解緩衝液に溶解した。M e s o S c a l e D i s c o v e r y から入手した P h o s p h o (T y r 6 9 4) S T A T 5 a , b W h o l e C e l l L y s a t e キットを使用して、P h o s p h o - S T A T 5 のレベルを決定した。C S T - P a t h S c a n P h o s p h o - S T A T 1 (T y r 7 0 1) S a n d w i c h E L I S A キットを使用して、P h o s p h o - S T A T 1 のレベルを決定した。M e s o S c a l e D i s c o v e r y から入手した P h o s p h o - S T A T 4 (T y r 6 9 3) W h o l e C e l l L y s a t e キットを使用して P h o s p h o - S T A T 4 のレベルを決定した。結果は表 4 に示されている。

【 0 6 8 6 】

10

20

30

40

50

表 4

実施例 番号	IL2-STAT5 IC ₅₀ ++は $\leq 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $> 1 \mu\text{M}$ を示す	Inf γ -STAT1 IC ₅₀ ++は $\leq 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $> 1 \mu\text{M}$ を示す	IL12-STAT4 IC ₅₀ ++は $\leq 0.1 \mu\text{M}$ を示す +は $0.1 \sim 1 \mu\text{M}$ を示す -は $> 1 \mu\text{M}$ を示す
1	+	+	
2	++	+	+
3	+	-	
4	++	++	+
5	++	++	+
6	++	+	-
7	+	+	-
8	++	+	+
9	-		
10	++	++	++
11	-	-	
12	+	-	
13	+	-	-
14	+	-	
15	++	+	-
16	+	-	
17	-		
18	++	+	-
19	+	-	-
20	++	+	-
21	++	+	+
22	+	+	-
23	+	-	-
24	++	+	+
25	++	+	
26	++	+	-
27	+	-	-
28	++	++	+
29	++	+	-
30	+	+	-
31	++	++	-
32	-		
33	++	+	-
34	+	+	-
35	+		-
36	++	++	+
37	++	+	-
38	+	-	-
39	-	-	
40	++	++	++

10

20

30

40

50

41	++	+	+
42	++	+	+
43	++	+	-
44	+	+	-
45	+	+	-
46	++	++	+
47	+	-	-
48	++	+	-
49	++	++	-
50	-		
51	+	+	-
52	++	++	+
53	++	++	
54	-		
55	++	+	-
56	-		
57	-		
58	+	-	
59	+	-	
60	++	+	-
61	-		
62	++	+	-
63	++	+	-
64	++	++	-
65	++	++	++
66	++	+	
67	+	+	-
68	++	++	++

10

20

30

40

50

【0687】

マウスにおけるGI曝露PK

試験化合物を約0.025%のTween-20で湿らせ、乳鉢および乳棒で粉碎し、次いで、最終体積が7.25mLになるまで0.5%のメチルセルロースをゆっくりと加えた。BalbC試験動物を、5%イソフルランと0.8~1.5L/分のO₂気体流の混合物で誘発させた麻酔下においた。次いで、製剤化した試験化合物を、強制経口投与を介して投与した。様々な時点（0.5、1、2、4、6および8時間）において、血液試料（約100μL）を静脈（肝臓前）から収集し、これに続いて、時点の通り心臓穿刺（循環）により、2%w/vのK₂EDTA水溶液を含有するチューブへ収集した。血液サンプリング後、胃腸（GI）組織を同じ時点でマウスから収集した。GI組織を解剖して、十二指腸、空腸、回腸および結腸として異なる部分に分けた。強制経口投与針を介してPBSをフラッシュすることにより、分離した組織を洗浄して、GI内容物を除去した。収集後、すべての組織をプロットし、秤量し、PBS緩衝液（pH7.4）でホモジナイズした。血液試料を氷上に直ちに配置し、30分以内で、4℃で5分間8,000rpmで遠心分離して、血漿を得た。血漿をピペットで予め標識された遠心管に移し、直ちに-80℃に移し、生物分析までそのまま置いた。組織試料は、予め標識された容器内に入れ、すべての試料を-80℃で保持し、ホモジナイズするまでそのまま置いた。ホモジネートは直ちに-80℃で貯蔵し、生物分析が行われるまでそのまま置いた。試験試料を室温に解凍し、50μLの試料を小分けして、予め標識したバイアルに入れた。これらに、IS（100ng/mL；ワルファリン、トルブタミドおよびロペラミド）を含有する400μLの100%アセトニトリルを加えた。バイアルをよく混合し、5分間ボルテックスし

、これに続いて14000rpmで、4℃で5分間遠心分離した。上澄み液を分離し、これをLC-MS/MSに注入した。テキストマトリックスにおいて検量線を使用して、LC-MS分析で試験化合物の血漿およびGI組織レベルを決定した。Phoenix WinNonlin（バージョン8.1）を使用して、非コンパートメント分析（NCA）方法により個々の濃度-時間データを分析した。結果は表5に示されている。

【0688】

表5. 5mg/kgの経口投与後の雄BalbCマウスにおける、実施例31に対するCmax、Tmax、およびAUCの計算。

組織	Cmax (ng/mLまたはng/g)	Tmax (h)	AUC h*ng/mL
循環血漿	9.2 ¹	4	NRV ²
門脈血漿	11.3	0.5	17.2
十二指腸	2881	0.5	4658
空腸	37007	0.5	57391
回腸	43840	2	82490
結腸	1286	4	6815

1. 3匹の対象中2匹について。第3の動物については定量化が下限未満(BLQ)。8時間において1匹の動物が13.5ng/mLであったことを除いて、他の時点はBLQ。

2. NRV(報告された値なし)-PKパラメーターを計算するには不十分なデータ点。

10

20

【0689】

マウスにおける急性DSS大腸炎モデル

飲料水を介したマウスへの硫酸化多糖デキストラン硫酸塩ナトリウム（DSS）の経口投与は、ヒト炎症性腸疾患（IBD）の一部の特徴と類似した、体重の減少、血液性下痢、潰瘍の形成、上皮細胞の損失ならびに好中球、マクロファージおよびリンパ球の浸潤を特徴とする激しい大腸炎を誘発する。Okayasu, I. et al. Gastroenterology, 98: 694-702 (1990)およびWirtz et al. Nature Protocols, 12(7):1295 (2017)を参照されたい。Charles Riverから入手した週齢9～12週の雌のC57BL/6マウスに、滅菌飲料水中の4% DSS（大腸炎等級DSS、分子量：36,000～50,000; MP Biomedicals Cat. No. 160110）を5日間与えた。6日目に、滅菌の飲料水へと切り替えてマウスに与え、薬物を6日目から10日目まで、または10日目から14日目まで投与した（PO、IBD）。

30

【0690】

体重を毎日モニターし、最初の体重のパーセンテージとして報告した。便の硬さおよび血液性下痢についても採点した（0～4）。各実験の終わりにマウスを殺し、全結腸を取り出し、PBSでフラッシュした。結腸の重さおよび長さを測定し、結腸の長さに対する重さ比を報告した。末端結腸の0.5cmセグメントをmicrofugeチューブに収集し、ドライアイス内で凍結した。MSD製のV-PLEXマウスサイトカイン29-plexキットを使用して、結腸のサイトカイン判定のためにこの組織の溶解物を調製した。末端結腸の3cmセグメントをカセットに収集し、組織像のために10%ホルマリン中で固定した。スライドを調製し、ヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）で染色し、病理学者により、遮断された形式で採点した。H&Eスライドの採点法は、炎症、腺損失、浸食、粘膜下層浮腫、粘膜型厚さ、好中球スコアならびにリンパ系凝集物カウント数およびサイズに対するカテゴリーを含んだ。

40

【0691】

50

本出願に引用された、米国または外国のすべての参考文献、特許または出願は、これらの全体が本明細書において書かれているかのように、参照により本明細書に組み込まれている。矛盾が生じた場合、本明細書で文字どおり開示されている材料が優先される。

【 0 6 9 2 】

前述の説明から、当業者は、本発明の主要な特徴を簡単に確定することができ、その趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な使用法および条件に本発明を適応させるために本発明の様々な変更および修正を行うことができる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US20/31332

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claim 6 is a dependent claim and is not drafted in accordance with Rule 6.4(b), where Claim 6 exceeds the scope of independent Claim 2 wherein R40 is selected from -C(O)-R60, -CH2R60, -C(O)-C1-C5alkyl, or -C(O)-C3-C6cycloalkyl.
3. ☒ Claims Nos.: 8-13
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

20

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

30

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/31332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07D 239/95, 471/04, 487/04 (2020.01) CPC - C07D 239/95, 471/04, 487/04		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PUBCHEM CID 118115872, pages 1-9, Create Date: 2016-02-23; page 2	1, 3
X	PUBCHEM CID 59291875, pages 1-10, Create Date: 2012-08-20; page 2	1, 3
X	US 2007/0135466 A1 (LEDEBOER, M et al.) 14 June 2007; paragraphs [0002], [0016], [0022]-[0023], [0032], [0034], [0037]-[0041], [0043], [0045]-[0049], [0056]-[0057], [0112], [0153], [0195]	1-5, 7/1-5
X	US 2009/0264399 A1 (INOUE, T et al.) 22 October 2009; abstract; paragraphs [0006]-[0007], [0050]-[0058], [0075], [0078], [0094], [0104]-[0105], [0132]	1-4, 7/1-4
X	US 2010/0105661 A1 (SHIRAKAMI, S et al.) 29 April 2010; abstract; paragraphs [0025]-[0029], [0034]-[0039], [0041]-[0042], [0051], [0172]	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 June 2020 (19.06.2020)		Date of mailing of the international search report 16 JUL 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 19/06 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)
A 6 1 P 1/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 7/06 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/14 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/04 (2006.01)
A 6 1 P 17/04 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/522 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/365 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
C 0 7 J 5/00 (2006.01)
C 0 7 D 405/06 (2006.01)
C 0 7 D 473/18 (2006.01)
C 0 7 D 475/08 (2006.01)
C 0 7 D 307/88 (2006.01)

A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 37/08
A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 1/04
A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/522
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 39/395
C 0 7 J 5/00
C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 473/18
C 0 7 D 475/08
C 0 7 D 307/88

N
C S P

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,N
 E,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,JO,JP,KE,K
 G,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,N
 I,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. T W E E N
2. B R I J

弁理士 市川 さつき
 (74)代理人 100111796
 弁理士 服部 博信
 (74)代理人 100111501
 弁理士 滝澤 敏雄
 (72)発明者 ジェイコブセン エリック ジョン
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 6 3 0 0 5 チェスターフィールド レイス バーク コート 1 5 0 3
 (72)発明者 アンダーソン デイヴィッド ランドルフ
 アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 2 0 セーレム フォーン ラン 3 2
 (72)発明者 ブリン ジェイムズ ロバート
 アメリカ合衆国 ミズーリ州 6 3 3 6 8 - 4 0 8 6 オファロン ローリング サンダー ドライブ
 6 9 3
 (72)発明者 ムカジー パーラミタ
 アメリカ合衆国 イリノイ州 6 2 9 0 1 カーボンデール グレグ レーン 1 0 9
 (72)発明者 チャンジェリアン ポール
 アメリカ合衆国 0 1 7 0 2 マサチューセッツ州 フレーミングハム レザボアー リッジ ロード 9
 (72)発明者 シュ キャンシン
 アメリカ合衆国 6 3 0 1 1 ミズーリ州 ボールウィン リーサイド コート 1 3
 F ターム (参考) 4C037 RA01
 4C063 AA01 BB03 CC81 DD25 EE01
 4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH06 HH07 JJ07 KK01 LL01
 PP03 PP04 PP09 PP12 PP13 PP14 PP16 PP17
 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36
 ZA45 ZA55 ZA59 ZA67 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96
 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06 ZC20 ZC21
 ZC35 ZC75
 4C085 AA14 EE03
 4C086 AA01 AA02 AA03 BA17 BC50 CB05 CB07 CB09 DA10 GA02
 GA06 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA15 ZA16
 ZA33 ZA36 ZA45 ZA55 ZA59 ZA67 ZA68 ZA70 ZA81 ZA89 ZA92
 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06
 ZC20 ZC21 ZC35 ZC75
 4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH01 JJ03
 KK02 KK12 LL01 MM03 NN01 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01