

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6322275号
(P6322275)

(45) 発行日 平成30年5月9日 (2018.5.9)

(24) 登録日 平成30年4月13日 (2018.4.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 I O 6 H

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 19 (全 109 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-503522 (P2016-503522)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月19日 (2014.3.19)
 (65) 公表番号 特表2016-514710 (P2016-514710A)
 (43) 公表日 平成28年5月23日 (2016.5.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/000298
 (87) 国際公開番号 W02014/146492
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 審査請求日 平成29年3月8日 (2017.3.8)
 (31) 優先権主張番号 61/803, 226
 (32) 優先日 平成25年3月19日 (2013.3.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヤマスキナーゼ阻害剤としての N- (2-シアノヘテロシクリル) ピラゾロピリドン

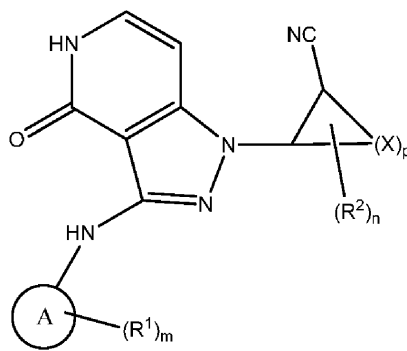
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

(式中、

【化 1】



A は、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

X は、独立に、CH₂ および O から選択され、ここで少なくとも 1 つの X が O であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

p は、4 または 5 であり；

R¹ は、ハロゲン、オキソ (= O)、C₀₋₁₀ アルキルイミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₀₋₁₀ アルキル) C₁₋₂ アミノ、-CO₂ (C₀₋₁₀ アルキル)、-(C₀₋₁₀ アルキル) CO₂ H、-SO₂ NH₂、-SO₂ NH (C₁₋₁₀ アルキル)、-SO₂ N (C₁₋₁₀ アルキル)₂、-SO₂ CF₃、-SO₂ CF₂ H、C₁₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルスルフィニルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₄ アシルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、チオ C₁₋₁₀ アルキル、ヒドロキシ、-(C₁₋₁₀ アルキル) OH、-C₀₋₁₀ アルキルアルコキシ、シアノ、(C₁₋₆ アルキル) シアノおよび C₁₋₆ ハロアルキルから選択され；

R² は、ハロゲン、オキソ (= O)、C₁₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、アリー C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー C₀₋₁₀

10

20

30

40

50

- 1 0 アルキルアミノ C 0 - 1 0 アルキル、(C 3 - 1 2) ヘテロシクロアルキル C 0 - 1 0 アルキルアミノ C 0 - 1 0 アルキル、C 1 - 1 0 アルキルスルホニル、(C 3 - 1 2) シクロアルキル C 0 - 1 0 アルキルスルホニル、(C 3 - 1 2) シクロヘテロアルキル C 0 - 1 0 アルキルスルホニル、(C 0 - 1 0 アルキル) 1 - 2 アミノ、- C O 2 (C 0 - 1 0 アルキル)、- (C 0 - 1 0 アルキル) C O 2 H、- S O 2 C F 3、- S O 2 C F 2 H、C 1 - 1 0 アルキルスルフィニル、ヒドロキシ、- (C 1 - 1 0 アルキル) O H、- C 0 - 1 0 アルキルアルコキシ、シアノ、(C 1 - 6 アルキル) シアノおよび C 1 - 6 ハロアルキルから選択され、ここで R ¹ および R ² は、それぞれ、1、2、3または4個の R ³ 置換基で置換されていてもよく；

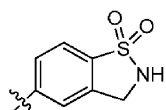
R ³ は、独立に、ハロゲン、C 1 - 1 0 アルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、C 1 - 1 0 ヘテロアルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、アリール C 0 - 1 0 アルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、C 3 - 1 2 シクロアルキル C 0 - 1 0 アルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、ヘテロアリール C 0 - 1 0 アルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、(C 3 - 1 2) ヘテロシクロアルキル C 0 - 1 0 アルキル (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 C 0 - 1 0 アルキル、((C 0 - 1 0) アルキル) 1 - 2 アミノカルボニルオキシ、アリール (C 0 - 1 0) アルキルアミノカルボニルオキシ、- C O 2 (C 0 - 1 0 アルキル)、- (C 0 - 1 0 アルキル) C O 2 H、オキソ (= O)、- S O 2 N H 2、- S O 2 N H (C 1 - 1 0 アルキル)、- S O 2 N (C 1 - 1 0 アルキル) 2、- S O 2 C F 3、- S O 2 C F 2 H、C 1 - 1 0 アルキルスルフィニル、アミノ、(C 0 - 1 0 アルキル) 1 - 2 アミノ、- (オキシ) 0 - 1 (カルボニル) 0 - 1 N (C 0 - 1 0 アルキル) 1 - 2、ヒドロキシ、(C 1 - 1 0 アルキル) O H、C 1 - 1 0 アルコキシ、(C 0 - 1 0 アルキル) シアノ、シアノおよび C 1 - 6 ハロアルキルから選択され；

R ³ は、ヒドロキシ、(C 1 - 6) アルキル、(C 1 - 6) アルコキシ、(C 1 - 1 0 アルキル) O H、ハロゲン、C O 2 H、- (C 0 - 6) アルキル C N、- O (C = O) C 1 - C 6 アルキル、N O 2、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、- N - C (O) O (C 0 - 6) アルキル、C 1 - 1 0 アルキルスルホニル、オキソ (O =)、アミノスルホニル、S O 2 N H 2、- S O 2 N H (C 1 - 1 0 アルキル)、- S O 2 N (C 1 - 1 0 アルキル) 2、- S O 2 C 1 - 6 アルキル、- S O 2 C F 3、- S O 2 C F 2 H、- C 1 - 1 0 アルキルスルフィニル、- O (0 - 1) (C 1 - 1 0) ハロアルキル、アミノ (C 1 - 6 アルキル) 0 - 2 および N H 2 から選択される 1、2または3個の R ⁴ 置換基で置換されていてもよい。) の化合物もしくは は医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくはは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

【請求項 2】

A が、フェニル、ピリジニル、イソインドリニル、インドリル、1, 3 - ベンゾタゾリル (benzothazolyl)、ベンゾジオキソリル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソリル、ジヒドロイソインドリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾリル、ジヒドロインデニル、ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデニル、イソインドリル、ジヒドロベンゾ [b] チオフェニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェニルおよび

【化 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物もしくは は医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくはは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

【請求項 3】

10

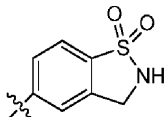
20

30

40

50

A が、フェニル、ピリジニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、1, 3 - ベンゾチアゾリル、2, 3 - ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾリルおよび
【化 3】



から選択される、請求項 2 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

10

【請求項 4】

R¹ が、ハロゲン、オキソ (= O)、C₁₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₀₋₁₀ アルキル)₁₋₂ アミノ、- SO₂ NH₂、- SO₂ NH (C₁₋₁₀ アルキル)、- SO₂ N (C₁₋₁₀ アルキル)₂、- SO₂ CF₃、- SO₂ CF₂ H、C₁₋₄ アシルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、ヒドロキシ、- (C₁₋₁₀ アルキル) OH、- C₀₋₁₀ アルキルアルコキシ、シアノ、(C₁₋₆ アルキル) シアノおよび C₁₋₆ ハロアルキルから選択され；ここで R¹ が、1、2、3 または 4 個の R³ 置換基で置換されていてもよい、請求項 3 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

20

30

40

【請求項 5】

R¹ が、から選択され：R¹ が、トリフルオロエチル、イミノメチル、オキソ、tert - ブチルスルファモイル、イソブチル、シアノ、メチルチオ、フルオロ、メトキシ、tert - ブチルオキシカルボニルメチル、クロロ、メチルスルホニル、メチルスルフィニル、ヒドロキシ、tert - ブチルアミノメチル、イソブチルアミノメチル、シクロペンチルアミノメチル、ジメチルプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、ピリジニルメチル、ジメチルアミノスルホニル、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、tert - ブチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、オキ

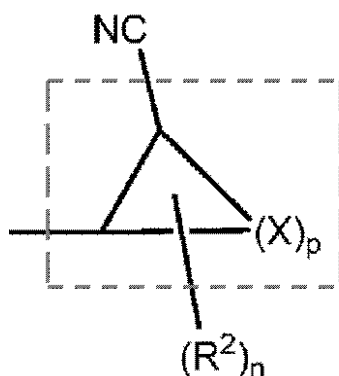
50

サビシクロ[2.2.2]オクチル、トリアゾリルメチル、tert-ブチルアミノスルホニル、(1,1-ジメチルプロピル)スルホニル、(1,1,2-トリメチルプロピル)スルホニル、ジメチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、シクロプロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、エチルアミノメチル、アゼチジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、メトキシエト-2-イル、tert-ブチルスルホニル、アミノメチル、イソプロピルカルボニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、アゼチジニルメチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-メチルエチルアミノおよびヒドロキシメチルから選択され、ここで R^1 が、1、2、3または4個の R^3 置換基で置換されていてもよい、請求項4に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

10

【請求項6】

【化4】



20

上記式における枠で囲った部分である、式Iで見られる環が、テトラヒドロピラニルである、請求項5に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

【請求項7】

次のもの：

30

3-(3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル；

3-(4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル；

3-(3-(2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル；

3-(3-(2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル；

40

4-(1-(4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド；

3-(3-(1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル；

3-(3-(4-(1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミ

50

ノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

N - (t e r t - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 - ((4 - (イソプロピルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

N - (t e r t - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 - ((4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [2 - (2 - メチルプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [2 - (1 - メチルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

メチル 5 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシベンゼンカルボキシミドアート ;

3 - { 3 - [(4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (ジメチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

5 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

5 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カル

10

20

30

40

50

ボニトリル；

3 - { 3 - [(4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - ((S または R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (3 - ((2 , 3 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

10

3 - (3 - ((4 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ピペラジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

20

tert - ブチル N - { 1 - [4 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル } グリシナート；

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [1 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

30

3 - { 3 - [{ [(2 , 2 - ジメチルシクロプロピル) アミノ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (tert - ブチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エチル } フェニル) アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (エチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

40

3 - [3 - ({ 4 - [1 - アゼチジン - 1 - イル - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (3 - { [4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - { 3 - [(4 - { 1 - メチル - 1 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エチル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジ

50

ン - 1 - イル}テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [1 , 1 - ジオキシド - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 5 - イル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

N - tert - ブチル - 4 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

tert - ブチル [5 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) - 1 , 1 - ジオキシド - 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール - 2 (3 H) - イル] アセタート ;

10

3 - [3 - ({ 4 - [(1 , 1 - ジメチルプロピル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [(1 , 1 , 2 - トリメチルプロピル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

5 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) - N , N - ジメチルピリジン - 2 - スルホンアミド ;

20

3 - { 3 - [(3 , 4 - ジメチルフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [(3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

30

3 - [3 - ({ 4 - [(2 , 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [(2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) スルホニル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(4 - { [2 , 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(4 - { [2 - メチルモルホリン - 4 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

40

3 - { 3 - [(4 - { [2 - メチルアゼチジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

N - (tert - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - N - エチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロプロピルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c]

50

ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(4 - { 1 - [(2 , 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロペンチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] エチル } フェニル) アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロブチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - ((3 - トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) フェニル) アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 3 - メチル - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ; 3 - (3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - ((4 - フルオロ - 3 - (メチルスルフィニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリルおよび

3 - (3 - { [4 - クロロ - 3 - (メチルスルフィニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリルから選択される、請求項 1 に記載の化合物もし

10

20

30

40

50

くは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩と、医薬的に許容可能な担体と、を含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体を含む、JAK 介在性疾患の処置のための医薬組成物。

【請求項 10】

ヤヌスキナーゼ JAK 1 および JAK 2 の阻害によって緩和され得る、哺乳動物における、関節炎、喘息、閉塞性気道疾患、自己免疫疾患、自己免疫障害および癌から選択される状態を処置するための、請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体を含む医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記状態が関節炎である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記状態が、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記状態が喘息または閉塞性気道疾患である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

前記状態が、慢性喘息、遅発性喘息、気道過敏症、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、再発性気道閉塞、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および肺気腫から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記状態が自己免疫疾患または自己免疫障害である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を含む、喘息を処置するための医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を含む、関節炎の処置を必要とする哺乳動物において関節炎を処置するための医薬組成物。

30

【請求項 18】

ヤヌスキナーゼ JAK 1 および JAK 2 の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体の使用。

【請求項 19】

ヤヌスキナーゼ JAK 1 および JAK 2 の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容可能な塩、または該化合物もしくは医薬的に許容可能な塩の立体異性体、および第二の活性剤の使用であって、

40

第二の活性剤が、(1) TNF - 阻害剤；(2) 非選択的 COX - I / COX - 2 阻害剤；(3) COX - 2 阻害剤；(4) 低用量メトトレキサート、レフノミド (leflunomide)、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、オーラノフィン、及び、非経口又は経口用の金、から選択される関節リウマチ処置用薬剤；(5) ロイコトリエン生合成阻害剤、5 - リボキシゲナーゼ (5 - LO) 阻害剤または 5 - リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) アンタゴニスト；(6) LTD4 受容体アンタゴニスト；(7) PDE 4 阻害剤；(8) 抗ヒスタミン H1 受容体アンタゴニスト；(9) 1 - および 2 - アドレナリン受容体アゴニスト；(10) 抗コリン薬；(11) - アドレナリン受容体アゴニスト；(12) インスリン様増殖因子 I 型 (IGF - 1) 模倣

50

物；又は（１３）全身性副作用が抑えられた吸入グルココルチコイドである、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

タンパク質キナーゼは、タンパク質基質へのリン酸基の付加によってそれらの標的タンパク質の活性を制御する酵素の一群である。キナーゼは、細胞分裂、分化、細胞ホメオスタシスおよびシグナル伝達を含む多くの生理学的過程において必須の役割を果たす。キナーゼは、セリン/スレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼへとそれらの標的によりさらに細かく分類され得る。チロシンキナーゼは、受容体チロシンキナーゼおよび非受容体チロシンキナーゼにさらに分類され得る。哺乳動物ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）ファミリーメンバーは非受容体チロシンキナーゼである。

10

【０００２】

ＪＡＫファミリーは、４種類のメンバー；ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２を有する。ＪＡＫ１、ＪＡＫ２およびＴＹＫ２は普遍的に発現され、一方でＪＡＫ３発現は造血細胞に限定される。ＪＡＫファミリーは、＞７０の異なるサイトカインからの細胞内シグナル伝達に関与する。サイトカインは、それらの細胞表面受容体に結合し、その結果、受容体二量体形成および続くＪＡＫチロシンキナーゼの活性化/リン酸化が起こる。ＪＡＫは、受容体と構成的に会合するかまたはサイトカイン結合時に動員されるかの何れかである。次いで受容体上の特異的なチロシン残基が、活性化されたＪＡＫによりリン酸化され、ＳＴＡＴタンパク質に対するドッキング部位となる。ＳＴＡＴはＪＡＫによりリン酸化され、二量体化し、次いで核に移行して、そこでＳＴＡＴは特異的なＤＮＡエレメントに結合し、遺伝子転写を活性化する。ＪＡＫ１は、サイトカイン依存的に全てのＪＡＫアイソフォームとともにシグナルを伝える。

20

【０００３】

ＪＡＫは、複数の生理的機能に必須である。これは、特異的なＪＡＫを欠く遺伝子改変マウスモデルを用いて明らかにされた。Ｊａｋ１^{-/-}マウスは周産期に死亡し、一方でＪａｋ２^{-/-}マウスは赤血球生成に欠陥があり、Ｅ１２日前後に死亡する。Ｊａｋ３^{-/-}マウスは生存可能であるが、Ｔ細胞、Ｂ細胞およびＮＫ細胞の欠如を伴うＳＣＩＤ表現型を有する。ＴＹＫ２^{-/-}マウスは、過剰ＩｇＥ症候群の特性を呈する。これらの表現型は、インビボでのＪＡＫ活性の不可欠で必須の役割を示す（Ｋ．Ｇhoreschi, A．Laurence, J．J．O'Shea, Immunol．Rev．228, 273 (2009)）。

30

【０００４】

さらに、ＪＡＫ酵素における突然変異は、ヒトにおける疾患と関連付けられている。ＪＡＫ３（または同種の一般的なガンマ鎖サイトカイン受容体）における不活性化突然変異によって、重篤なＳＣＩＤ表現型が生じる（Ｊ．J．O'Shea, M．Pesu, D．C．Borie, P．S．Changelian, Nat．Rev．Drug Discov．3, 555 (2004)）。ＴＹＫ２の欠失の結果、過剰ＩｇＧ症候群が起こり、感染リスクが高まる（Ｙ．Minegishiら、Immunity．25, 745 (2006)）。ＪＡＫ１またはＪＡＫ２に対して不活性化突然変異は報告されていないが、これは、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２欠損マウスが生存可能でないことを示すマウスからのデータと一致する。しかし、構成的に活性のあるＪＡＫ２をもたすいくつかの突然変異が同定されており、この突然変異の結果、骨髄増殖性の疾患が起こり、造血におけるＪＡＫ２の中心的役割が確認される（O．bdel-Wahab, Curr．Opin．Hematol．18, 117 (2011)）。ＪＡＫ２は、不可欠な造血サイトカインＩＬ-３、ＧＭＣＳＦ、ＥＰＯおよびＴＰＯのシグナル伝達に関与する唯一のＪＡＫファミリーメンバーである。

40

【０００５】

自己免疫疾患、造血および腫瘍学におけるＪＡＫキナーゼ活性に対する中心的役割を明らかにする大量のマウスおよびヒト遺伝学的データは、自己免疫疾患および新生物に対す

50

る臨床試験における pan-JAK 阻害剤の使用により裏付けられている (K. Ghoreschiら、Immunol. Rev. 228, 273 (2009) および A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, Nat. Rev. Drug Discov. 10, 127 (2011) 参照)。

【0006】

過剰増殖性障害および癌、例えば白血病およびリンパ腫など、免疫および炎症性障害、例えば移植拒絶、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー、関節リウマチ、I 型糖尿病、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症などを含む様々な疾患および障害に JAK/STAT 経路をつなげる膨大な量の文献が蓄積している。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Immunol. Rev. 228, 273 (2009)

【非特許文献 2】J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)

【非特許文献 3】Y. Minegishiら、Immunity. 25, 745 (2006)

20

【非特許文献 4】O. Abdel-Wahab, Curr. Opin. Hematol. 18, 117 (2011)

【非特許文献 5】K. Ghoreschiら、Immunol. Rev. 228, 273 (2009) および A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes, S. Verstovsek, Nat. Rev. Drug Discov. 10, 127 (2011)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、JAK の阻害剤である新規化合物を提供する。本発明はまた、本新規化合物を用いた JAK 介在性疾患および障害の処置および予防のための方法ならびに本化合物を含有する医薬組成物も提供する。

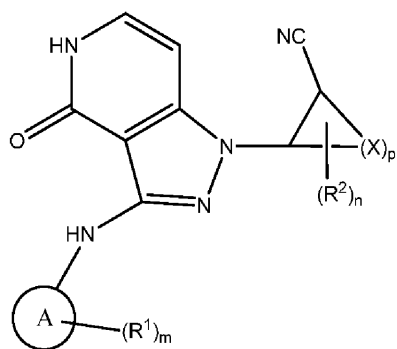
30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、式 I の化合物または医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体を提供する：

【化 1】



40

【0010】

A は、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

X は、独立に、CH₂、NH、S および O から選択され、ここで少なくとも 1 つの X が

50

C H₂ 以外であり；

n は、0、1、2、3 または 4 であり；

m は、0、1、2、3 または 4 であり；

p は、1、2、3、4 または 5 であり；

R¹ は、ハロゲン、オキソ (= O)、C₀₋₁₀ アルキルイミノ C₀₋₁₀ アルキル、
C₁₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、アリー
ル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂
シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリー
ル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキ
シ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロアルキル (オ
キシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアル
キル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキ
ル、アリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アル
キル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ ア
ミノ C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オ
キシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルア
ミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、(C₁₋₁₀) ヘテロ
アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂
シクロアルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキル、アリー
ル C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキ
ル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アル
キル、(C₃₋₁₂) ヘテロシクロアルキルアミノ (オキシ) C₀₋₁ (カル
ボニル) C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル
、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアル
キル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアル
キル C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アル
キルスルホニル C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルスルホニル C₀₋₁₀ アル
キル、C₁₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロ
アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アル
キルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アル
キルスルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキル
スルファモイル C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルスルファモイル C₀₋₁₀ アル
キル、(C₀₋₁₀ アルキル) C₁₋₂ アミノ、-CO₂ (C₀₋₁₀ アルキル)
、-(C₀₋₁₀ アルキル) CO₂ H、-SO₂ NH₂、-SO₂ NH (C₁₋₁₀ アル
キル)、-SO₂ N (C₁₋₁₀ アルキル) C₂、-SO₂ CF₃、-SO₂ CF₂ H、C₁₋₁₀ アル
キルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ヘテロアルキルスルフィ
ニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルフィ
ニル C₀₋₁₀ アルキル、(C₃₋₁₂) シクロヘテロアルキル C₀₋₁₀ アルキルスルフ
イニル C₀₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アル
キル、アリール C₀₋₁₀ アルキルスルフィニル C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アル
キルスルフィニルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₄ アシルアミノ C₀₋₁₀ アルキ
ル、チオ C₁₋₁₀ アルキル、ヒドロキシ、-(C₁₋₁₀ アルキル) OH、-C₀₋₁₀ アル
キルアルコキシ、シアノ、(C₁₋₆ アルキル) シアノおよび C₁₋₆ ハロアルキ
ルから選択され；

R² は、ハロゲン、オキソ (= O)、C₁₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニ
ル) C₀₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₂ シクロアルキル、(C₃₋₁₂) ヘテロシク
ロアルキル C₀₋₁₀ アルキル (オキシ) C₀₋₁ (カルボニル) C₀₋₁₀ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、(C_{1-10}) ヘテロアルキルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12}) ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、(C_{3-12}) シクロアルキル C_{0-10} アルキルスルホニル、(C_{3-12}) シクロヘテロアルキル C_{0-10} アルキルスルホニル、(C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、 $-CO_2$ (C_{0-10} アルキル)、 $-(C_{0-10}$ アルキル) CO_2H 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、 C_{1-10} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ、 $-(C_{1-10}$ アルキル)OH、 $-C_{0-10}$ アルキルアルコキシ、シアノ、(C_{1-6} アルキル)シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで R^1 および R^2 は、それぞれ、1、2、3または4個の R^3 置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12}) ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{0-10}) アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニルオキシ、アリール (C_{0-10}) アルキルアミノカルボニルオキシ、 $-CO_2$ (C_{0-10} アルキル)、 $-(C_{0-10}$ アルキル) CO_2H 、オキソ (=O)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2N$ (C_{1-10} アルキル) $_2$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、 C_{1-10} アルキルスルフィニル、アミノ、(C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、 $-(オキシ)$ $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ N (C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ ヒドロキシ、(C_{1-10} アルキル)OH、 C_{1-10} アルコキシ、(C_{0-10} アルキル)シアノ、シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

R^3 は、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{1-10} アルキル)OH、ハロゲン、 CO_2H 、 $-(C_{0-6})$ アルキルCN、 $-O$ ($C=O$) C_{1-6} アルキル、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、 $-N-C(O)O$ (C_{0-6}) アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、オキソ ($O=$)、アミノスルホニル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2N$ (C_{1-10} アルキル) $_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、 $-C_{1-10}$ アルキルスルフィニル、 $-O$ ($_{0-1}$) (C_{1-10}) ハロアルキル、アミノ (C_{1-6} アルキル) $_{0-2}$ および NH_2 から選択される1、2または3個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【発明の実施をするための形態】

【0011】

本発明の代表的な化合物としては、次の化合物およびそれらの医薬的に許容可能なその塩および立体異性体が挙げられるが限定されない；

3 - (3 - ((4 - (メチルスルホニル)フェニル)アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (4 - オキソ - 3 - (フェニルアミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (3 - ((2 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル)アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル；

3 - (3 - ((2 - (tert - ブチル) - 1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル)アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H

10

20

30

40

50

- ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 - ((1 , 1 - ジオキシド - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - ((4 - (1 - アミノ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

10

N - (tert - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - (3 - ((4 - (イソプロピルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

N - (tert - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - N - メチルベンゼンスルホンアミド ;

20

3 - (3 - ((4 - (tert - ブチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [2 - (2 - メチルプロピル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [2 - (1 - メチルエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

30

メチル 5 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) - 2 - ヒドロキシベンゼンカルボキシミドアート ;

3 - { 3 - [(4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [(1 R または 1 S) - 1 - (ジメチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

40

3 - (3 - { [4 - (5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (tert - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - { [4 - (tert - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

50

5 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

5 - (3 - { [4 - (t e r t - ブチルスルホニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

10

3 - { 3 - [(4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - ((2 , 3 - ジメチル - 1 , 1 - ジオキシド - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 5 - イル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

20

3 - (3 - ((4 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メチルフェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ピペラジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

30

t e r t - ブチル N - { 1 - [4 - ({ 1 - [4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - イル } アミノ) フェニル] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル } グリシナート ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [1 - (2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 2 - イル) エチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

40

3 - { 3 - [{ [(2 , 2 - ジメチルシクロプロピル) アミノ] - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (t e r t - ブチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エチル } フェニル) アミノ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (エチルアミノ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] フェ

50

ニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[3-({4-[1-アゼチジン-1-イル-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[3-({4-[1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-(3-{[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-{3-[(4-{1-メチル-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-(3-{[1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

N-tert-ブチル-4-({1-[4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド;

tert-ブチル[5-({1-[4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル]アセタート;

3-[3-({4-[(1,1-ジメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[4-オキソ-3-({4-[(1,1,2-トリメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

5-({1-[4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルピリジン-2-スルホンアミド;

3-{3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-(3-{[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[3-({4-[(3-メチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[3-({4-[(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-[3-({4-[(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル;

3-{3-[(4-{[2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]スルホニル}フェニル

10

20

30

40

50

ル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル} テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 3 - [(4 - { [2 - メチルモルホリン - 4 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 3 - [(4 - { [2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 3 - [(4 - { [2 - メチルアゼチジン - 1 - イル] スルホニル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

10

N - (tert - ブチル) - 4 - ((1 - (4 - シアノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - イル) アミノ) - N - エチルベンゼンスルホンアミド;

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロプロピルアミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 3 - [(4 - { 1 - [(2, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル } フェニル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

20

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロペンチルアミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [2 - メチルピロリジン - 1 - イル] エチル } フェニル) アミノ] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 4 - オキソ - 3 - [(4 - { (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] エチル } フェニル) アミノ] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

30

3 - [3 - ({ 4 - [1 - (シクロブチルアミノ) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] フェニル } アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) フェニル) アミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) フェニル) アミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

40

3 - (4 - オキソ - 3 - ((4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - [3 - ({ 3 - メチル - 3 - [(1 - メチルエチル) アミノ] - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル } アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル;

3 - { 3 - [(2 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒ

50

ドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - { 3 - [(3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) アミノ] - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - [4 - オキソ - 3 - ({ 4 - [(1 R または 1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル] フェニル } アミノ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル] テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

3 - (3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル ;

10

3 - (3 - ((4 - フルオロ - 3 - (メチルスルフィニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリルおよび

3 - (3 - { [4 - クロロ - 3 - (メチルスルフィニル) フェニル] アミノ } - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、式 I の化合物を含有する医薬組成物および式 I の化合物を用いた J A K 介在性疾患の処置または予防のための方法も包含する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明は、別段の断りがない限り、次の定義を用いて記載される。

【 0 0 1 4 】

本明細書中で使用される場合、指摘される場合を除き、「アルキル」は、全ての異性体を含め、指定数の炭素原子を有する分岐状および直鎖状飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものとする。本願を通じて、アルキル基に対して共通して使用される略語が使用され、例えばメチルは「Me」または CH_3 により表され得、エチルは「Et」または CH_2CH_3 により表され得、プロピルは「Pr」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ により表され得、ブチルは「Bu」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ により表され得るなどである。「 C_{1-6} アルキル」(または「 C_{1-6} アルキル」)は、例えば、指定数の炭素原子を有する、全ての異性体を含む、直鎖状または分岐状鎖アルキル基を意味する。 C_{1-6} アルキルは、ヘキシルアルキルおよびペンチルアルキル異性体の全てならびに n - 、イソ - 、sec - および t - ブチル、n - およびイソプロピル、エチルおよびメチルを含む。「 C_{1-4} アルキル」は、n - 、イソ - 、sec - および t - ブチル、n - およびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。

30

【 0 0 1 5 】

「アルキレン」という用語は、全ての異性体を含め、指定数の炭素を有し、2 個の末端鎖連結を有する、分岐状および直鎖状飽和脂肪族炭化水素基の両方を指す。説明のために、「未置換 A - C_4 アルキレン - B」という用語は、 $\text{A} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{B}$ を表す。

40

【 0 0 1 6 】

「アルコキシ」という用語は、酸素架橋を通じて連結される指定数の炭素原子の直鎖状または分岐状アルキル基を表す。

【 0 0 1 7 】

「アシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ラジカル (式中、R は、置換されていてもよい、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリーラジカルなどである。) を意味する。

【 0 0 1 8 】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}\text{R}'$ ラジカル (式中、R は、H、OH またはアルコキシであり、R' は、本明細書中で定義されるとおりのアシルである。) を意味する。

50

【 0 0 1 9 】

「アルキル」という用語は、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の非限定例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - および t - ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【 0 0 2 0 】

「ヘテロアルキル」という用語は、1、2または3個の炭素原子がN、OまたはSから独立に選択されるヘテロ原子により置換されるアルキル基を指す

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合を含有し、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する、脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、アルケニルは、1個の炭素と炭素との二重結合を含有し、4個以下の非芳香族炭素 - 炭素二重結合が存在し得る。アルケニル基の例としては、エテニル、プロベニル、n - ブテニル、2 - メチル - 1 - ブテニル、3 - メチルブト - 2 - エニル、n - ペンテニル、オクテニルおよびデセニルが挙げられる。

10

【 0 0 2 1 】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素 - 炭素三重結合を含有し、直鎖状または分岐状であり得、指定数の炭素原子を有する、脂肪族炭化水素基を指す。適切なアルキニル基の非限定例としては、エチニル、プロピニル、2 - ブチニルおよび3 - メチルブチニルが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

「アルコキシ」は、アルキル基が上記のとおりであるアルキル - O - 基を指す。C₁ - C₆ アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどを含む。

20

【 0 0 2 3 】

「アルコキシアルキル」は、1以上（特に1から3個）の水素原子がアルコキシ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃ および CH(OCH₃)CH₃ が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

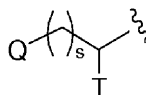
「アミノアルキル」は、1個の水素原子がアミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、CH₂NH₂、CH₂CH₂NHCH₃ および CH(N(CH₃)₂)CH₃ が挙げられる。

30

【 0 0 2 5 】

「C₀」という用語は、「C₀ - C₆ アルキル」などの表現において使用される場合、直接共有結合を意味するか；またはこの用語が置換基の末端に出現する場合、C₀ - C₆ アルキルは、水素またはC₁ - C₆ アルキルを意味する。同様に、基中のある原子数の存在を定義する整数が0に等しい場合、これは、それに隣接する原子が結合により直接連結されることを意味する。例えば、構造

【 化 2 】

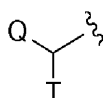


40

【 0 0 2 6 】

において、s は 0、1 または 2 に等しい整数であり、s が 0 である場合、構造は

【 化 3 】



【 0 0 2 7 】

である。

【 0 0 2 8 】

「C₃ - C₈ シクロアルキル」（または「C₃ - C₈ シクロアルキル」）という用語は、

50

3 から 8 個の総炭素原子を有するアルカンの環状環を意味する（すなわち、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチル）。「 C_{3-7} シクロアルキル」、「 C_{3-6} シクロアルキル」、「 C_{5-7} シクロアルキル」などの用語は、類似の意味を有する。

【0029】

「ハロゲン」（または「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素（あるいはフルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）およびヨード（I）と呼ばれる。）を指す。

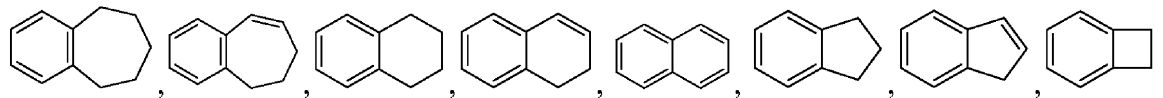
【0030】

「アリール」という用語は、芳香族モノおよびポリ炭素環系を差し、ここで多環系中の個々の炭素環は、縮合されるかまたは単結合を介して互いに連結されている。適切なアリール基としては、フェニル、ナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニルおよびビフェニルが挙げられる。

【0031】

「炭素環という用語」（および「炭素環の」または「カルボシクリル」などのその変形物）は、本明細書中で使用される場合、別段の断りがない限り、(i) C_3 から C_8 単環式、飽和もしくは不飽和環または (ii) C_7 から C_{12} 二環式飽和もしくは不飽和環系を指す。(ii) の各環は、他方の環に対して独立であるか、または他方の環に縮合されており、各環は飽和または不飽和である。炭素環は、結果として安定な化合物が得られる何れかの炭素原子でその分子の残りに連結され得る。縮合二環式炭素環は炭素環のサブセットであり；すなわち「縮合二環式炭素環」という用語は、一般に、各環が飽和または不飽和であり、2 個の隣接炭素原子がその環系の環のそれぞれにより共有される C_7 から C_{10} 二環式環系を指す。1 個の環が飽和しており、他方の環が飽和している縮合二環式炭素環は、飽和二環式環系である。1 個の環がベンゼンであり、他方が飽和している縮合二環式炭素環は、不飽和二環式環系である。1 個の環がベンゼンであり、他方が不飽和である縮合二環式炭素環は、不飽和環系である。飽和炭素環式環はまた、シクロアルキル環とも呼ばれ、例えばシクロプロピル、シクロブチルなどである。別段の断りがない限り、炭素環は、未置換であるかまたは C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、アリー、ハロゲン、 NH_2 または OH で置換されている。縮合二環式不飽和炭素環のサブセットは、結果として安定な化合物が得られる何れかの炭素原子を介した連結がある、1 個の環がベンゼン環であり、他方の環が飽和または不飽和である二環式炭素環である。このサブセットの代表例としては、次のものが挙げられる：

【化 4】



【0032】

「シアノアルキル」は、1 個の水素原子がシアノ基により置換されている上記のようなアルキル基を指す。例としては、 CH_2CN 、 CH_2CH_2CN および $CH(CN)CH_3$ が挙げられる。

【0033】

「シクロアルキル」は、3 から 12 個の環炭素原子を有する炭素環系を意味し；この環系は、(a) ベンゼンに縮合されていてもよい単環式飽和炭素環または部分不飽和炭素環または (b) 二環式飽和炭素環であり得る。二環系の場合、(a) または (b) の何れか内で、環は 1 個の環炭素原子（例えばスピロ[2.2]ペンタン）において 2 個の隣接環炭素原子（例えばデカリン）にわたり縮合されるか、または架橋される基である（例えばノルボルナン）。上記の意味内のさらなる例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ペルヒドロインダン、デカリン、スピロ[4.5]デカン、ビスシクロ[2.2.2]オクタンなどが挙げられるが限定されない。

【 0 0 3 4 】

「ハロアルキル」は、1以上（特に1から5個）の水素原子がハロゲン原子で置換されており、全水素原子の完全な置換までハロ基で置換される、上記のようなアルキル基を指す。 $C_1 - 6$ ハロアルキルは、例えば $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $CHFCH_3$ などを含む。

【 0 0 3 5 】

「複素環」、「複素環式」または「ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の環が非芳香族（飽和または部分不飽和）であり、O、SおよびNから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の3から12員環系を表す。二環式環系において、第二の環は、ヘテロアリール、複素環または飽和、部分不飽和もしくは芳香族炭素環であり得、この分子の残りの部分への（1または複数の）連結点は何れかの環上にあり得る。「ヘテロシクリル」は、ヘテロアリールならびにそのジヒドロおよびテトラヒドロ類似体を含む。ヘテロシクリル置換基の連結は、炭素原子を介するかまたはヘテロ原子を介して起こり得る。

【 0 0 3 6 】

複素環（ヘテロシクリル）の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ - 1, 4 - ジオキサニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、1, 4 - ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルおよびそのN - オキシドが挙げられるが限定されない。

【 0 0 3 7 】

飽和複素環式環は、複素環のサブセットを形成し；すなわち、上記で定義されるような「飽和複素環および（ C_{3-12} ）ヘテロシクロアルキル」という用語は、一般に、環系全体（単または多環式であれ）が飽和している複素環を指す。「飽和複素環」という用語は、炭素原子およびN、OおよびSから選択される1以上のヘテロ原子からなる、4から8員の飽和単環式環または安定な7から12員の二環式環系を指す。代表例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニルおよびテトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

ヘテロ芳香族環は複素環の別のサブセットを形成し；すなわち、「ヘテロ芳香族環」（あるいは「ヘテロアリール」）という用語は、一般に、環系全体（単または多環式であれ）が芳香族環系である、上記で定義されるような複素環を指す。「ヘテロ芳香族環」という用語は、炭素原子およびN、OおよびSから選択される1以上のヘテロ原子からなる5または6員単環式芳香族環または7から12員の二環式環を指す。二環式ヘテロアリールの場合、ヘテロ芳香族である必要があるのは環のうち1個のみであり、第二の環は、ヘテロ芳香族または芳香族、飽和または部分不飽和炭素環であり得、その分子の残りの部分への（1または複数の）連結点は、何れかの環上にあり得る。少なくとも1個の窒素原子を含有する置換ヘテロアリール環（例えばピリジン）の場合、このような置換は、N - オキシド形成をもたらすものであり得る。ヘテロアリールの例としては、フラニル、チエニル（またはチオフェニル）、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリニル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2 - a] - ピリミジニル、5, 6 - ジヒドロピロロ[1, 2 - b]ピラゾリル、ピロロ[3, 2 - c]ピリジニル、ピロロ[2, 3 - b]ピリジニル、チエノ[2, 3 - b]ピロリル、フロピリジンおよびチエノピリジンが挙げられるが限定されない。

【 0 0 3 9 】

二環式複素環の代表例としては、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、2, 3ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ - 1, 4 - ジオキシニル（すなわち

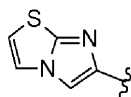
【 化 5 】



【 0 0 4 0 】

イミダゾ(2, 1 - b)(1, 3)チアゾール、（すなわち

【 化 6 】



【 0 0 4 1 】

およびベンゾ - 1, 3 - ジオキソリル（すなわち

【 化 7 】



【 0 0 4 2 】

）が挙げられる。本明細書中である一定の文脈において、

【 化 8 】



【 0 0 4 3 】

は、代替的に、2個の隣接炭素原子に連結されるメチレンジオキシを置換基として有するフェニルと呼ぶ。

【0044】

置換ヘテロアリーの非限定例としては、イソインドリノン、イソインドリン-1-オン、2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4(5H)-オン、2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキسدおよび2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン1,1-ジオキسدが挙げられる。

【0045】

「ヒドロキシアルキル」は、1以上(特に1から3個)の水素原子がヒドロキシ基により置換されている上記のようなヒドロキシ基を指す。例としては、 CH_2OH 、 CH_2CHOH および CHOHCH_3 が挙げられる。

【0046】

「イミン」という用語は、例えばイミノメチル($\text{HC}=\text{NH}$)など、アルキルまたは他の非酸性ラジカルに結合される二価の基= NH を指す。

【0047】

「アルキレン」、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「シクロアルキレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」および「ヘテロシクリレン」は、それぞれ上記で定義されるとおりである、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーレン、ヘテロアリーレンおよびヘテロシクリル基それぞれからの1個の水素原子の除去により得られる2価ラジカルを指す。

【0048】

明らかに異なる断りがない限り、「不飽和」環は、部分的または完全不飽和環である。例えば、「不飽和単環式 C_6 炭素環」は、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびベンゼンを指す。

【0049】

明らかに異なる断りがない限り、本明細書中で引用される全ての範囲は包括的である。例えば、「1から4個のヘテロ原子」を含有するように記載される複素環は、複素環が1、2、3または4個のヘテロ原子を含有し得ることを意味する。

【0050】

何らかの可変要素が、何らかの構成物においてまたは本発明の化合物を示し、記載する何らかの式において複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、全ての他の出現でのその定義とは独立である。また、置換基および/または可変要素の組み合わせは、このような組み合わせの結果、安定的な化合物が生じる場合のみ許容される。

【0051】

「スルファモイル」という用語は、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}$ および $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ など、スルファミド由来のラジカルを指すための接尾語である。

【0052】

「置換される」という用語(例えば、「1以上の置換基で置換されていてもよいアリーレン」において)は、このような単および多置換(同じ部位での複数の置換を含む。)が化学的に許容される程度までの、指定された置換基による単および多置換を含む。

【0053】

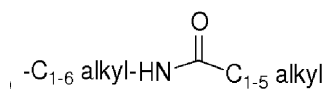
「オキシ」という用語は、酸素(O)原子を意味する。「チオ」という用語は、硫黄(S)原子を意味する。「オキシ」いう用語は、「 $=\text{O}$ 」を意味する。「カルボニル」という用語は、「 $\text{C}=\text{O}$ 」を意味する。

【0054】

何らかの可変要素(例えば R^2 、 R^3 など)が、何らかの置換基においてまたは式Iにおいて複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、全ての他の出現でのその定義とは独立である。また、置換基および/または可変要素の組み合わせは、このような組み合わせの結果、安定的な化合物が生じる場合のみ許容される。

【0055】

本開示を通じて使用される標準的命名法下で、指定の側鎖の末端部分が先に記載され、次に連結点に対する隣接官能基が続く。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、
【化 9】



【0056】

と同等である。

【0057】

本発明の化合物の選択において、当業者は、様々な置換基、すなわち R^1 、 R^2 、 R^3 などが、化学構造連結性の周知の原理に従って選択されるべきものであることを認識するであろう。

【0058】

置換基から環系へと引かれる線は、示される結合が、置換可能な環原子の何れかに連結され得ることを示す。環系が多環式である場合、近接環上でのみ適切な炭素原子の何れかに結合が連結されるものとする。

【0059】

化学的に安定で、容易に入手可能な出発物質から当技術分野で公知の技術ならびに下記で示される方法によって容易に合成され得る化合物を提供するために、本発明の化合物上の置換基および置換パターンが当業者により選択され得ることが理解される。置換基がそれ自身、複数の基で置換される場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基が同じ炭素上または異なる炭素上にあり得ることが理解される。「1以上の置換基で置換されている」という句は、「少なくとも1個の置換基で置換されている」という句と同等であると解釈されるべきであり、このような場合、一実施形態は、0から3個の置換基を有する。

【0060】

メチル基で終わる置換基を有する化合物の構造表示は、「 CH_3 」という文字、例えば「 $-CH_3$ 」を用いるか、またはメチル基の存在を表す直線を用いるかの何れかで、末端メチル基を提示し得、例えば

【化10】

"——"

【0061】

すなわち、

【化11】

" ξ —— CH_3 および" ξ ——"

【0062】

は同等の意味を有する。

【0063】

反復する用語を有する用語、例えば、 $(CR^iR^j)_r$ (式中、 r は整数2であり、 R^i は定義される可変要素であり、 R^j は、定義される可変要素である。)、を含有する可変要素の定義に対して、 R^i の値は、それが出現する各例で異なり得、 R^j の値は、それが出現する各例で異なり得る。例えば、 R^i および R^j が独立にメチル、エチル、プロピルおよびブチルからなる群から選択される場合、 $(CR^iR^j)_2$ は、

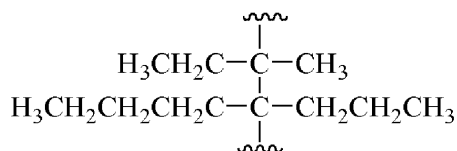
10

20

30

40

【化 1 2】



【 0 0 6 4 】

であり得る。

【 0 0 6 5 】

「患者」は、ヒトおよび動物の両者を含む。

10

【 0 0 6 6 】

「哺乳動物」は、ヒトおよび他の哺乳動物を意味する。

【 0 0 6 7 】

「治療的有效量」は、研究者、獣医師、医師またはその他の臨床家により求められている、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬物または医薬の量を意味する。

【 0 0 6 8 】

「処置」または「処置する」という用語は、疾患または障害に付随する徴候および症状を軽減する、緩和する、和らげる、または弱めることを含む。

【 0 0 6 9 】

20

医薬組成物における場合の「組成物」という用語は、（１または複数の）活性成分および担体をなす（１または複数の）不活性成分（医薬的に許容可能な賦形剤）を含む生成物、ならびに成分の何らかの２以上の組み合わせ、錯体形成または凝集から、またはその１以上の成分の解離から、または１以上の成分の反応または相互作用の他のタイプから、直接的または間接的に得られる何らかの生成物を包含するものとする。したがって、本発明の医薬組成物は、式 I の化合物および医薬的に許容可能な賦形剤を混合することによって作製される何らかの組成物を包含する。

【 0 0 7 0 】

「置換されていてもよい」という用語は、「未置換であるかまたは置換されていること」を意味し、したがって、本明細書中で記載の一般構造式は、指定の任意の置換基を含有する化合物ならびに任意の置換基を含有しない化合物を包含する。

30

【 0 0 7 1 】

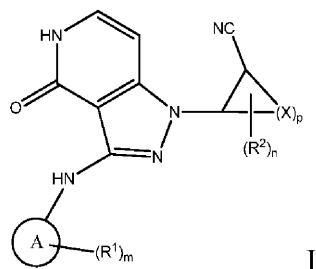
各可変要素は、一般構造式の定義内でそれが出現する各時点で独立に定義される。例えば、アリール／ヘテロアリールに対して複数の置換基がある場合、各置換基は、各出現時に独立に選択され、各置換基は、（１または複数の）他のものと同じであってもよいし、または異なってもよい。別の例として、基 - (C R³ R³)₂ - に対して、２個の R³ 基の各出現は、同じであってもよいしまたは異なってもよい。本明細書中で使用される場合、明らかに異なる断りがない限り、本発明の具体的な化合物または本発明の化合物の一般式への各言及は、（１または複数の）本化合物ならびに医薬的に許容可能なその塩を含むものとする。

40

【 0 0 7 2 】

本発明の一実施形態において、本発明は、式 I の化合物または医薬的に許容可能な塩またはその立体異性体を提供する：

【化 13】



【0073】

10

Aは、アリーールおよびヘテロアリーールから選択され；

Xは、独立に、CH₂、NH、SおよびOから選択され、ここで少なくとも1つのXがCH₂以外であり；

nは、0、1、2、3または4であり；

mは、0、1、2、3または4であり；

pは、0、1、2、3、4または5であり；

R¹は、ハロゲン、オキソ(=O)、C₁₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ヘテロアルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、アリーールC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキルC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、ヘテロアリーールC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)ヘテロシクロアルキルC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、(C₁₋₁₀)ヘテロアルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキルC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、アリーールC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、ヘテロアリーールC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)ヘテロシクロアルキルC₀₋₁₀アルキル(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁アミノC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、(C₁₋₁₀)ヘテロアルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、C₃₋₁₂シクロアルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、アリーールC₀₋₁₀アルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、ヘテロアリーールC₀₋₁₀アルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)ヘテロシクロアルキルアミノ(オキシ)C₀₋₁(カルボニル)C₀₋₁C₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ヘテロアルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキルC₀₋₁₀アルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)シクロヘテロアルキルC₀₋₁₀アルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、ヘテロアリーールC₀₋₁₀アルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、アリーールC₀₋₁₀アルキルスルホニルC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ヘテロアルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキルC₀₋₁₀アルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、(C₃₋₁₂)シクロヘテロアルキルC₀₋₁₀アルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、ヘテロアリーールC₀₋₁₀アルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、アリーールC₀₋₁₀アルキルスルファモイルC₀₋₁₀アルキル、(C₀₋₁₀アルキル)₁₋₂アミノ、-CO₂(C₀₋₁₀アルキル)、-(C₀₋₁₀アルキル)CO₂H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₁₀アルキル)、-SO₂N(C₁₋₁₀アルキル)₂、-SO₂CF₃、-SO₂CF₂H、C₁₋₁₀アルキルスルフィニルC₀₋₁₀アルキ

20

30

40

50

ル、 C_{1-10} ヘテロアルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル C_{0-10} アルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、(C_{3-12})シクロヘテロアルキル C_{0-10} アルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、 C_{0-10} アルキルスルフィニルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{1-4} アシルアミノ C_{0-10} アルキル、ヒドロキシ、-(C_{1-10} アルキル)OH、- C_{0-10} アルキルアルコキシ、シアノ、(C_{1-6} アルキル)シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

R^2 は、ハロゲン、オキソ(=O)、 C_{1-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、(C_{3-12})ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、(C_{1-10})ヘテロアルキルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12})ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、(C_{3-12})シクロアルキル C_{0-10} アルキルスルホニル、(C_{3-12})シクロヘテロアルキル C_{0-10} アルキルスルホニル、(C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、- CO_2 (C_{0-10} アルキル)、-(C_{0-10} アルキル) CO_2H 、- SO_2CF_3 、- SO_2CF_2H 、 C_{1-10} アルキルスルフィニル、ヒドロキシ、-(C_{1-10} アルキル)OH、- C_{0-10} アルキルアルコキシ、シアノ、(C_{1-6} アルキル)シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで R^1 および R^2 は、それぞれ、1、2、3または4個の R^3 置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12})ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{0-10})アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニルオキシ、アリール(C_{0-10})アルキルアミノカルボニルオキシ、- CO_2 (C_{0-10} アルキル)、-(C_{0-10} アルキル) CO_2H 、オキソ(=O)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-10} アルキル)、- SO_2N (C_{1-10} アルキル) $_2$ 、- SO_2CF_3 、- SO_2CF_2H 、 C_{1-10} アルキルスルフィニル、アミノ、(C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、-(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ N(C_{0-10} アルキル) $_{1-2}$ ヒドロキシ、(C_{1-10} アルキル)OH、 C_{1-10} アルコキシ、(C_{0-10} アルキル)シアノ、シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

R^3 は、ヒドロキシ、(C_{1-6})アルキル、(C_{1-6})アルコキシ、(C_{1-10} アルキル)OH、ハロゲン、 CO_2H 、-(C_{0-6})アルキルCN、-O($C=O$) C_{1-6} アルキル、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、-N-C(O)O(C_{0-6})アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、オキソ(O=)、アミノスルホニル、 SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_{1-10} アルキル)、- SO_2N (C_{1-10} アルキル) $_2$ 、- SO_2C_{1-6} アルキル、- SO_2CF_3 、- SO_2CF_2H 、- C_{1-10} アルキルスルフィニル、-O($_{0-1}$)(C_{1-10})ハロアルキル、アミノ(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ および NH_2 から選択される1、2または3個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【0074】

本発明の一実施形態において、Aは、フェニル、ピリジニル、イソインドリニル、6,7-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、ジヒドロ

10

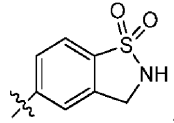
20

30

40

50

ベンゾ[*d*]チアゾリル、インドリル、1,3-ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾ[*d*][1,3]ジオキサリル、2,3-ジヒドロイソインドリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[*d*]イソチアゾリル、ジヒドロインデニル、ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、イソインドリル、ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニルおよび
【化14】



10

【0075】

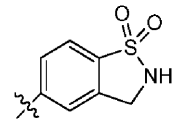
から選択される。

【0076】

別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジニル、イソインドリニル、インドリル、1,3-ベンゾチアゾリル(benzothiazolyl)、ベンゾジオキサリル、ベンゾ[*d*][1,3]ジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[*d*]イソチアゾリル、ジヒドロインデニル、ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、イソインドリル、ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニル、
2,3-ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニルおよび

20

【化15】



【0077】

から選択される。

【0078】

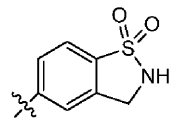
本発明の一実施形態において、Aは、フェニル、ピリジニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾ[*d*][1,3]ジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、キノリニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[*d*]イソチアゾリル、ジヒドロインデニル、ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インデニル、イソインドリルおよびジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*]チオフェニルから選択される。

30

【0079】

本発明のさらに別の実施形態において、Aは、フェニル、ピリジニル、2,3-ジヒドロ-1*H*-インドリル、1,3-ベンゾチアゾリル、2,3-ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[*d*]イソチアゾリルおよび

【化16】



40

【0080】

から選択される。

【0081】

本発明の別の実施形態において、Aは、フェニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリルおよび2,3-ジヒドロベンゾ[*d*]イソチアゾリルから選択される。

【0082】

50

一実施形態において、 p は、2、3、4または5である。この実施形態の変形物において、 p は、3、4または5である。別の変形物において、 p は4または5である。

【0083】

一実施形態において、 m は0である。本発明の別の実施形態において、 m は、1、2または3である。

【0084】

一実施形態において、 n は0である。本発明の別の実施形態において、 n は、1、2または3である。

【0085】

一実施形態において、 X は、 CH_2 および O から選択され、ここで少なくとも1つの X が CH_2 以外である。この実施形態の変形物において、ただ1つの X のみが O である。

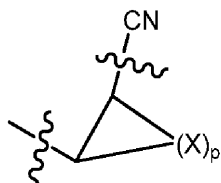
【0086】

一実施形態において、 X は、 CH_2 、 NH および S から選択され、ここで少なくとも1つの X が CH_2 以外である。

【0087】

一実施形態において、

【化17】



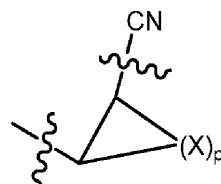
【0088】

により形成される式Iで見出される環系は、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびアゼチジニルから選択される。この実施形態の変形物において、環系はテトラヒドロピラニルである。

【0089】

一実施形態において、

【化18】



【0090】

により形成される式Iで見出される環系は、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ピペリジニルおよびアゼチジニルから選択される。この実施形態の変形物において、環系はオキセパニルまたはテトラヒドロピラニルである。

【0091】

一実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、オキソ(=O)、 C_{1-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12})ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ アミノ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ アミノ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキル(オキシ) $_{0-1}$

10

20

30

40

50

1 (カルボニル) $0 - 1$ アミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{0 - 1}$ アルキルアミノ (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、アリール $C_{0 - 1}$ アルキルアミノ (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキルアミノ (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ ヘテロアルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロヘテロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、アリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ アルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ ヘテロアルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロヘテロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、アリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルファモイル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{0 - 1}$ アルキル) $1 - 2$ アミノ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1 - 1}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1 - 1}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、 $C_{1 - 4}$ アシルアミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、ヒドロキシ、 $-(C_{1 - 1}$ アルキル)OH、 $-C_{0 - 1}$ アルキルアルコキシ、シアノ、($C_{1 - 6}$ アルキル)シアノおよび $C_{1 - 6}$ ハロアルキルから選択され；ここで R^1 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

【0092】

別の実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、オキソ (=O)、 $C_{1 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ ヘテロアルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、アリール $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{3 - 1}$ シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) ヘテロシクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ ヘテロアルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロヘテロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、アリール $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{0 - 1}$ アルキル) $1 - 2$ アミノ、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1 - 1}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1 - 1}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、 $C_{1 - 4}$ アシルアミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、ヒドロキシ、 $-(C_{1 - 1}$ アルキル)OH、 $-C_{0 - 1}$ アルキルアルコキシ、シアノ、($C_{1 - 6}$ アルキル)シアノおよび $C_{1 - 6}$ ハロアルキルから選択され、ここで、 R^1 は、0、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

【0093】

さらに別の実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、オキソ (=O)、 $C_{0 - 1}$ アルキルアミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{1 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{3 - 1}$ シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、ヘテロアリール $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) ヘテロシクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ アミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{3 - 1}$ シクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ アミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) ヘテロシクロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキル (オキシ) $0 - 1$ (カルボニル) $0 - 1$ アミノ $C_{0 - 1}$ アルキル、 $C_{0 - 1}$ アルキルスルホニル $C_{0 - 1}$ アルキル、($C_{3 - 1}$) シクロヘテロアルキル $C_{0 - 1}$ アルキルスルホ

ニル C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルスルファモイル C_{0-10} アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)₂、 C_{1-10} アルキルスルフィニル C_{0-10} アルキル、チオ C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ、 $-(C_{1-10}$ アルキル)OH、 $-C_{0-10}$ アルキルアルコキシ、シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0094】

別の実施形態において、 R^1 は、オキソ (=O)、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{0-10} アルキルスルホニル C_{0-10} アルキル、 $(C_{0-10}$ アルキル)₁₋₂ アミノ、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)₂ および C_{1-6} ハロアルキルから選択され；ここで R^1 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

10

【0095】

別の実施形態において、 R^1 は、メチルスルホニル、メチル、オキソ、tert-ブチル、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、トリフルオロエチル、アミノ、 $-SO_2NH(tert-ブチル)$ 、イソプロピルスルホニルおよび $-SO_2N((メチル)(tert-ブチル))$ から選択され、ここで R^1 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

【0096】

さらに別の実施形態において、 R^1 は、トリフルオロエチル、イミノメチル、オキソ、tert-ブチルスルファモイル、イソブチル、シアノ、メチルチオ、フルオロ、メトキシ、tert-ブチルオキシカルボニルメチル、クロロ、メチルスルホニル、メチルスルフィニル、ヒドロキシ、tert-ブチルアミノメチル、イソブチルアミノメチル、シクロペンチルアミノメチル、ジメチルプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、ピリジニルメチル、ジメチルアミノスルホニル、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、tert-ブチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、オキサビシクロ[2.2.2]オクチル、トリアゾリルメチル、tert-ブチルアミノスルホニル、(1, 1-ジメチルプロピル)スルホニル、(1, 1, 2-トリメチルプロピル)スルホニル、ジメチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、シクロプロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、エチルアミノメチル、アゼチジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、メトキシエト-2-イル、tert-ブチルスルホニル、アミノメチル、イソプロピルカルボニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、アゼチジニルメチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-メチルエチルアミノおよびヒドロキシメチルから選択され、ここで R^1 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0097】

一実施形態において、 R^2 は、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル、 C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 $(C_{0-10}$ アルキル)₁₋₂ アミノ、 $-CO_2(C_{0-10}$ アルキル)、 $-(C_{0-10}$ アルキル)CO₂H、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、ヒドロキシ、 $-(C_{1-10}$ アルキル)OH、 $-C_{0-10}$ アルキルアルコキシ、シアノ、 $(C_{1-6}$ アルキル)シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで R^2 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

40

【0098】

本発明の一実施形態において、 R^3 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} ヘテロアルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、 C_{3-12} シクロアルキル C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、ヘテロアリ

50

ール C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{3-12}) ヘテロシクロアルキル C_{0-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、(C_{0-10}) アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニルオキシ、 $-CO_2$ (C_{0-10} アルキル)、 $-(C_{0-10}$ アルキル) CO_2H 、オキソ (=O)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2N$ (C_{1-10} アルキル) $_2$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_2H$ 、アミノ、ヒドロキシ、(C_{1-10} アルキル) OH 、 C_{1-10} アルコキシ、(C_{0-10} アルキル) シアノ、シアノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで R^1 は、1、2、3 または 4 個の R^3 置換基で置換されていてもよい。

【0099】

10

本発明の一実施形態において、 R^3 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、オキソ (=O)、アミノ、ヒドロキシ、(C_{1-10} アルキル) OH 、 C_{1-10} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；ここで R^3 は、1、2 または 3 個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【0100】

一実施形態において、 R^3 は、独立に、ハロゲン、 C_{1-10} アルキル (オキシ) $_{0-1}$ (カルボニル) $_{0-1}$ C_{0-10} アルキル、アミノおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され、ここで R^3 は、1、2、3 または 4 個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【0101】

20

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、独立に、メチル、トリフルオロメチル、tert-ブチルおよびアミノから選択され；ここで R^3 は、1、2 または 3 個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【0102】

本発明のさらに別の実施形態において、 R^3 は、独立に、メチル、エチル、フルオロ、tert-ブチル、オキソ、トリフルオロメチル、tert-ブチルオキシカルボニル、イソプロピル、ヒドロキシ、アミノ、メトキシおよび tert-ブチルオキシカルボニルメチルから選択され；ここで R^3 は、1、2 または 3 個の R^4 置換基で置換されていてもよい。

【0103】

30

本発明の一実施形態において、 R^4 は、独立に、ヒドロキシ、(C_{1-6}) アルキル、(C_{1-6}) アルコキシ、(C_{1-10} アルキル) OH 、ハロゲン、 $-O(C=O)C_{1-6}$ アルキル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、オキソ (O=)、 $-O_{(0-1)}(C_{1-10})$ ハロアルキル、アミノ (C_{1-6} アルキル) $_{0-2}$ および NH_2 から選択される。

【0104】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、独立に、ヒドロキシ、メチル、オキソ、トリフルオロメチル、メトキシ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、アミノ、メトキシエチル、ジフルオロメチル、ジメチルアミノ、エチルおよび NH_2 から選択される。

【0105】

40

本発明の特定の変形物において、式 I の化合物において、置換基は、A は、フェニル、ジヒドロベンゾイソチアゾリルおよび 2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリルから選択され；m および n は両方とも 0 であり；p は 4 であり；X は CH_2 または O であり、ここでただ 1 個の X のみが O であり； R^3 は、独立に、メチル、トリフルオロメチル、tert-ブチルおよびアミノから選択され；ここで R^3 は、1、2 または 3 個の R^4 置換基で置換されていてもよく； R^4 は、独立に、ヒドロキシ、メチル、オキソ、トリフルオロメチル、メトキシ、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、アミノ、メトキシエチル、ジフルオロメチル、ジメチルアミノ、エチルおよび NH_2 から選択される。

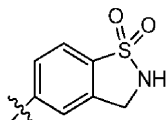
【0106】

本発明の別の特定の変形物において、式 I の化合物において、置換基は、A は、フェニ

50

ル、ピリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、1,3-ベンゾチアゾリル、2,3-ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリルおよび2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリルおよび

【化19】



【0107】

から選択され；Xは、CH₂またはOから選択され、ここでただ1個のXのみがOであり；pは4または5であり；nは0であり；mは、0、1、2、3または4であり；R³は、独立に、メチル、エチル、フルオロ、tert-ブチル、オキソ、トリフルオロメチル、tert-ブチルオキシカルボニル、イソプロピル、ヒドロキシ、アミノ、メトキシおよびtert-ブチルオキシカルボニルメチルから選択され；R¹は、トリフルオロエチル、イミノメチル、オキソ、tert-ブチルスルファモイル、イソブチル、シアノ、メチルチオ、フルオロ、メトキシ、tert-ブチルオキシカルボニルメチル、クロロ、メチルスルホニル、メチルスルフィニル、ヒドロキシ、tert-ブチルアミノメチル、イソブチルアミノメチル、シクロペンチルアミノメチル、ジメチルプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、ピリジニルメチル、ジメチルアミノスルホニル、メチル、トリフルオロメチル、メチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、tert-ブチル、2,2,2-トリフルオロエチル、オキサピシクロ[2.2.2]オクチル、トリアゾリルメチル、tert-ブチルアミノスルホニル、(1,1-ジメチルプロピル)スルホニル、(1,1,2-トリメチルプロピル)スルホニル、ジメチルアミノメチル、ピロリジニルメチル、シクロプロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、エチルアミノメチル、アゼチジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、メトキシエト-2-イル、tert-ブチルスルホニル、アミノメチル、イソプロピルカルボニル、イソプロピルスルホニル、イソプロピル、ピロリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルメチル、ピペリジニルカルボニル、アゼチジニルメチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-メチルエチルアミノおよびヒドロキシメチルから選択され、ここでR¹は、1、2、3または4個のR³置換基で置換されていてもよい。

【0108】

光学異性体 - ジアステレオマー - 幾何異性体 - 互変異性体

式Iの化合物は、1以上の不斉中心を含有し、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして出現し得る。本発明は、単一種として、またはその混合物としての何れかの、式Iの化合物の全てのこのような異性体型を包含するものとする。

【0109】

本明細書中に記載の化合物のうち一部はオレフィン性二重結合を含有し、別段の指定がない限り、EおよびZ幾何異性体の両方を含むものとする。

【0110】

本明細書中に記載の化合物のうち一部は、互変異性体と呼ばれる、水素の様々な連結点とともに存在し得る。このような例は、ケト-エノール互変異性体として知られる、ケトンおよびそのエノール型であり得る。個々の互変異性体ならびにその混合物は、式Iの化合物とともに包含される。

【0111】

本発明の具体的な実施形態は、本明細書中の実施例の対象化合物または医薬的に許容可能なその塩からなる群から選択される化合物を含む。

【0112】

本発明の化合物は、1以上の不斉中心を含有し得、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、鏡像異性体混合物、単一鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジア

ステレオマーを含む「立体異性体」として出現し得る。分子上の様々な置換基の性質に依存して、さらなる不斉中心が存在し得る。このような各不斉中心は、独立に2種類の光学異性体を生成し得、混合物中の、および純粋または部分精製化合物としての、可能性のある光学異性体およびジアステレオマーは全て、本発明の範囲内に含まれるものとする。本発明は、これらの化合物の全てのこのような異性体型を包含するものとする。本発明の式でキラル炭素に対する結合が直線として表示される場合、キラル炭素の(R)および(S)立体配置の両方、ゆえに鏡像異性体およびそれらの混合物の両方がこの式内に包含されることが理解される。例えば、式Iは、具体的な立体化学なく、化合物のクラスの構造を示す。本発明の化合物が1個のキラル中心を含有する場合、「立体異性体」という用語は、鏡像異性体および鏡像異性体の混合物、例えばラセミ混合物と呼ばれる具体的な50 : 50混合物など、の両方を含む。

10

【0113】

式(I)の化合物は、不斉またはキラル中心を含有し、したがって様々な立体異性体で存在し得る。式(I)の化合物の全立体異性体ならびにラセミ混合物を含むその混合物は、本発明の一部を形成するものとする。さらに、本発明は、全ての幾何および位置異性体を包含する。例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス-およびトランス型の両者ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。

【0114】

ジアステレオマー混合物は、当業者にとって周知の方法によって、例えばクロマトグラフィおよび/または分別結晶などによって、それらの物理化学的相違に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離され得る。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物(例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリドなどのキラル補助剤)との反応により鏡像異性体性混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像異性体に変換する(例えば加水分解することによって分離され得る。また、式(I)の化合物のうち一部はアトロプ異性体(例えば置換ピアリール)であり得、本発明の一部とみなされる。鏡像異性体はまた、キラルHPLCカラムの使用によっても分離され得る。

20

【0115】

式(I)の化合物が異なる互変異性体で存在し得る可能性もあり、全てのこのような形態が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、本化合物の全てのケト-エノールおよびイミン-エナミン型が本発明において含まれる。

30

【0116】

本化合物の全ての立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など)(化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物およびエステルを含む。)、例えば、(不斉炭素の非存在下でも存在し得る)鏡像異性体、回転異性体(rotameric form)、アトロプ異性体およびジアステレオマー型を含む様々な置換基上に不斉炭素ゆえに存在し得るものなどは、位置異性体であるので(例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルなど)、本発明の範囲内で企図される。(例えば、式(I)の化合物が二重結合または縮合環を組み込む場合、シス-およびトランス型の両者ならびに混合物が本発明の範囲内に包含される。また、例えば、本化合物の全てのケト-エノールおよびイミン-エナミン型が本発明において含まれる。)本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば実質的に他の異性体不含であり得るか、または、例えばラセミ体として、または全ての他の、または他の選択される立体異性体と混合され得る。本発明のキラル中心は、IUPAC 1974 recommendationsにより定義されるようなSまたはR立体配置を有し得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明化合物の、鏡像異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの、塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されるものとする。

40

【0117】

本願において、特定の立体異性化合物が、立体異性表示において「および」を用いて命

50

名される場合、「および」は、鏡像異性体のラセミ混合物を示す。すなわち、個々の鏡像異性体は個々に単離されていなかった。

【0118】

ステレオマー命名手順が「または(or)」を含む場合、例えば、「または(or)」は、個々の鏡像異性体へのラセミ体のキラル分割が完遂されたが、具体的な鏡像異性体の実際の光学活性が必ずしも決定されなかったことを示す。

【0119】

これらのジアステレオマーの独立合成またはそれらのクロマトグラフィー分離は、本明細書中で開示される方法の適切な変更により当技術分野で公知のように達成され得る。これらの絶対立体化学は、既知の絶対立体配置の不斉中心を含有する試薬によって必要に応じて誘導体化される結晶性生成物または結晶性中間体のX線結晶学により決定され得る。必要に応じて、個々の鏡像異性体が単離されるように、化合物のラセミ混合物が分離され得る。ジアステレオマー混合物を形成させるための鏡像異性的に純粋な化合物への化合物のラセミ混合物のカップリングと、それに続く分別結晶またはクロマトグラフィーなどの標準的な方法による個々のジアステレオマーの分離など、当技術分野で周知の方法により分離が行われ得る。カップリング反応は、鏡像異性的に純粋な酸または塩基を用いた塩の形成であることが多い。次に、付加されるキラル残基の切断によって、ジアステレオマー性誘導体を純粋な鏡像異性体に変換させ得る。キラル固定相を利用するクロマトグラフィー法によって本化合物のラセミ混合物を直接分離することもでき、この方法は当技術分野で周知である。あるいは、当技術分野で周知の方法による光学的に純粋な出発物質または既知の立体配置の試薬を用いた立体選択的合成によって、化合物のあらゆる鏡像異性体を得ることができる。

【0120】

塩

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、無機塩基および有機塩基を含む医薬的に許容可能な無毒性の塩基から調製される塩を指す。無機塩基由来の塩としては、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、マンガン塩、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが挙げられる。特に好ましいのは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。医薬的に許容可能な有機無毒性塩基由来の塩としては、一級、二級および三級アミン、天然置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、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、リジン、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、プリン類、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。

【0121】

本発明の化合物が塩基性である場合、塩は、無機および有機酸を含む、医薬的に許容可能な無毒性の酸から調製され得る。このような酸としては、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(キシナホ酸)などが挙げられる。特に好ましいのは、クエン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リン酸、硫酸および酒石酸が挙げられる。

【0122】

別段の断りがない限り、その式Iの化合物サブセット、その実施形態ならびに具体的な化合物への言及は、医薬的に許容可能な塩およびその立体異性体も含むものとする。

理解されよう。

【 0 1 2 3 】

さらに、本発明の化合物に対する結晶形態のうち一部は多形体として存在し得、このような全形態が本発明中に含まれるものとする。さらに、本発明の化合物のうち一部は、水（水和物）または一般的な有機溶媒とともに溶媒和物を形成し得る。このような溶媒和物は本発明の範囲内に包含される。

【 0 1 2 4 】

標識化合物

一般式 I の化合物において、原子は、それらの天然の同位体存在度を示し得るか、または原子の 1 以上が、同じ原子番号を有するが、原子質量または質量数が天然で主に見出される原子質量または質量数とは異なる特定の同位体について人工的に濃縮され得る。本発明は、一般式 I の化合物の全ての適切な同位体変化を含むものとする。例えば、水素（H）の異なる同位体型にはプロチウム（ ^1H ）および重水素（ ^2H ）が含まれる。プロチウムは、天然で見出される主要な水素同位体である。重水素に対する濃縮によって、インビボ半減期延長または投与要件の軽減など、ある一定の治療的長所がもたらされ得るか、または生体試料の特徴評価のための標準物質として有用な化合物が提供され得る。一般式 I 内の同位体濃縮化合物は、当業者にとって周知の従来技術によって、または適切な同位体濃縮試薬および/または中間体を用いて、本明細書中のスキームおよび実施例に記載のものと類似の過程によって、不要な実験なく調製され得る。

【 0 1 2 5 】

実用性

ヤヌスキナーゼが介在する様々な状態または疾患、特に JAK1、JAK2、JAK3 または TYK2 などのヤヌスキナーゼの阻害によって緩和され得る疾患または状態を処置または予防するために、式 I の化合物またはその医薬的に許容可能な塩および医薬組成物が使用され得る。このような状態および疾患としては、次のものが挙げられるが限定されない：（1）次のものを含む関節炎、関節リウマチ、若年性関節炎および乾癬性関節炎；（2）次のものを含む喘息および他の閉塞性気道疾患、慢性喘息、遅発性喘息、気道過敏症、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、再発性気道閉塞および、肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患；（3）次のものを含む自己免疫疾患または障害、単一臓器または単一細胞タイプ自己免疫障害と呼ばれるもの、例えば橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血の自己免疫性萎縮性胃炎、自己免疫脳脊髄炎、自己免疫睪丸炎、グッドパスチャー病、自己免疫血小板減少症、交感性眼炎、重症筋無力症、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、慢性進行性肝炎、潰瘍性大腸炎および膜性腎症、全身性自己免疫障害を含むものと呼ばれるもの、例えば全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、ライター症候群、多発性筋炎 - 皮膚筋炎、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、多発性硬化症および水疱性類天疱瘡および、コーガン症候群、強直性脊椎炎、ヴェーゲナー肉芽腫、自己免疫脱毛症、I 型または若年発症性糖尿病および甲状腺炎を含む、B - 細胞（液性）に基づき得るかまたは T - 細胞に基づき得るさらなる自己免疫疾患；

（4）次のものを含む癌または腫瘍、消化管/胃腸管癌、結腸癌、肝臓癌、皮膚癌（肥満細胞腫および扁平上皮癌を含む。）、乳房癌および乳癌、卵巣癌、前立腺癌、リンパ腫、白血病（急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病を含む。）、腎臓癌、肺癌、筋肉癌、骨癌、膀胱癌、脳の癌、メラノーマ（口腔および転移性メラノーマを含む。）、カボジ肉腫、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む。）、骨髄増殖性障害、増殖性糖尿病性網膜症および血管新生関連障害（固形癌を含む。）；（5）次のものを含む糖尿病、I 型糖尿病および糖尿病からの合併症；（6）次のものを含む眼の疾患、障害または状態、眼の自己免疫疾患、角結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎（ベーチェット病に付随するブドウ膜炎およびレンズ誘導性ブドウ膜炎を含む。）、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜上皮ジストロフィー、角膜白色混濁、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト - 小柳 - 原田症候群、乾性角結膜炎（ドライアイ）、フリクテン、虹彩毛様体炎、

サルコイドーシス、内分泌性眼障害、交感性眼炎、アレルギー性結膜炎および眼新生血管形成；

(7) 次のものを含む腸の炎症、アレルギーまたは状態、クローン病および/または潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎および肥満細胞症；
(8) 次のものを含む神経変性疾患、運動ニューロン疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血または、外傷性損傷、ストライク (s t r i k e)、グルタメート神経毒性もしくは低酸素により引き起こされる神経変性疾患；卒中、心筋虚血、腎虚血、心臓発作、心肥大症、アテローム性動脈硬化症および動脈硬化症、臓器低酸素および血小板凝集における虚血/再かん流傷害；(9) 次のものを含む、皮膚疾患、状態または障害、アトピー性皮膚炎、湿疹、乾癬、強皮症、そう痒および他のそう痒性状態；(10) 次のものを含むアレルギー反応、アナフィラキシー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性蕁麻疹、血管性浮腫、アレルギー性喘息、または虫刺され、食物、薬物もしくは花粉に対するアレルギー反応；および(11) 次のものを含む移植拒絶、膵島移植拒絶、骨髄移植拒絶、移植片対宿主病、臓器および細胞移植拒絶、例えば骨髄、軟骨、角膜、心臓、椎間板、膵島、腎臓、四肢、肝臓、肺、筋肉、筋芽細胞、神経、脾臓、皮膚、小腸または気管など、および異種移植など。したがって、本発明の別の態様は、JAK介在性疾患または障害の処置または予防を必要とする哺乳動物に治療的有效量の式Iの化合物を投与することを含む、JAK介在性疾患または障害を処置または予防するための方法を提供する。一実施形態において、このような疾患は、喘息および関節リウマチを含む。

【0126】

別の実施形態において、このような疾患は、再発性気道閉塞および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) または閉塞性気道疾患を含む。この実施形態の変形物において、疾患はCOPDである。

【0127】

本発明の別の態様は、JAK介在性疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における式Iの化合物の使用を提供する。

【0128】

本発明のある態様は、ヤヌスキナーゼJAK1およびJAK2の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための医薬の製造における、式Iの化合物または医薬的に許容可能なその塩もしくは立体異性体の使用である。

【0129】

本発明の別の態様は、ヤヌスキナーゼJAK1およびJAK2の阻害によって緩和される疾患または障害の処置のための医薬の製造における、式Iの化合物または医薬的に許容可能なその塩もしくは立体異性体および第二の活性薬剤の使用である。

【0130】

用量範囲

式Iの化合物の予防的または治療的用量の規模は、当然ではあるが、処置しようとする状態の性質および重症度によって、および特定の式Iの化合物およびその投与経路によって変動する。これはまた、個々の患者の、年齢、体重、全身的健康状態、性別、食餌、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせおよび反応を含む様々な要因によっても変動する。一般に、1日用量は、約0.001mgから約100mg/kg哺乳動物体重、好ましくは0.01mgから約10mg/kgである。一方、一部の例ではこれらの限定範囲外の投与量を使用する必要があり得る。

【0131】

単回剤形を作製するために担体物質と合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与形式に依存して変動する。例えば、ヒトの経口投与用の処方物は、総組成物の約5から約99.95パーセントで変動し得る適切なおよび都合のよい量の担体物質とともに調合された0.05mgから5gの活性薬剤を含有し得る。一部の例において、単位剤形は約0.05から約3gの活性成分を含有し得る。単位剤形は一般に、約0.1

mg から約 0.4 g の活性成分、一般的には 0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg または 400 mg を含有する。

【0132】

医薬組成物

本発明の別の態様は、医薬的に許容可能な担体とともに式 I の化合物を含む医薬組成物を提供する。プロスタノイド介在性疾患の何れかの処置のために、経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、非経口的にまたは直腸的に、従来の無毒性の医薬的に許容可能な担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する単位投与剤形で式 I の化合物を投与し得る。非経口という用語は、本明細書中で使用される場合、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または点滴技術を含む。マウス、ラット、ウマ、ウシ、ヒツジ、イヌ、ネコなどの温血動物の処置に加えて、本発明の化合物は、ヒトの処置において有効である。

【0133】

活性成分を含有する医薬組成物は、経口用途のために、例えば錠剤、トローチ剤、薬用キャンディー、水性または油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、硬もしくは軟カプセルまたはシロップもしくはエリキシル剤として、適切な形態であり得る。経口用途のための組成物は、医薬組成物の製造のために当技術分野で公知の何れかの方法に従い調製され得、このような組成物は、医薬的に洗練され、口当たりが良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される 1 以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適切である無毒性の医薬的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；顆粒化および崩壊剤、例えば、コーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアラビアゴムおよび滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤は被覆しなくてもよいし、または、消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによってより長い期間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によってそれらを被覆してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を使用し得る。これらはまた、制御放出のための浸透圧性治療用錠剤を形成するために、米国特許第 4,256,108 号；同第 4,166,452 号；および同第 4,265,874 号に記載の技術によって被覆され得る。

【0134】

経口用途のための処方物は、活性成分が不活性固形希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分がプロピレングリコール、PEG およびエタノールなどの水混和性溶媒、または油媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などと混合される軟ゼラチンカプセルとしても与えられ得る。

【0135】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合して活性物質を含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴムであり；分散または湿潤剤は、天然のホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタ-デカ-エチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシル由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシル由来の部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液は、1 以上の保存剤、例えばエチル、または n-プロピル、p-ヒドロキシベンゾアート、1 以上の着色剤、1 以上の香味剤および 1 以上の甘味剤、例え

ばスクロース、サッカリンまたはアスパルテームなども含有し得る。

【0136】

油性懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油の中、または流動パラフィンなどの鉱物油中で活性成分を懸濁することによって処方され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。口当たりのよい経口製剤を提供するために、上記で示されるものなどの甘味剤および香味剤が添加され得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存され得る。

【0137】

水の添加による水性懸濁液の調製に適切な分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1以上の保存剤と混合して活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記で述べたものにより例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤および着色剤も存在し得る。

【0138】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でもあり得る。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱物油、例えば流動パラフィンまたはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤は、天然のホスファチド、例えばダイズ、レシチンおよびエステルまたは脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルピタン、およびエチレンオキシドとの部分エステルの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルピタンである。エマルジョンはまた、甘味剤および香味剤も含有し得る。

【0139】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースとともに処方され得る。このような処方物はまた、粘滑剤、保存剤および香味剤および着色剤も含有し得る。本医薬組成物は、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上述の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術に従い処方され得る。滅菌注射用製剤はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、無毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。使用され得る許容可能なビヒクルおよび溶媒として、水、リンゲル液および等張の塩化ナトリウム溶液が挙げられる。エタノール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどの補助溶媒も使用し得る。さらに、溶媒または懸濁媒体として滅菌固定油が従来から使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含め、あらゆる無菌固定油が使用され得る。さらに、注射剤の調製においてオレイン酸などの脂肪酸が使用される。

【0140】

吸入投与用の剤形は、エアロゾル剤または乾燥粉末として都合よく処方され得る。吸入投与に適切なおよび/またはこれに適応している組成物に対して、活性物質は粒径縮小形態であることが好ましく、より好ましくは粒径縮小形態は、微粉化によって得られるかまたは入手可能である。

【0141】

一実施形態において、医薬製剤は、各作動時に定量用量の医薬を放出する加圧式定量噴霧式吸入剤(pMDI)との使用に適応している。pMDIのための処方物は、ハロゲン化炭化水素噴霧剤中の溶液または懸濁液の形態であり得る。pMDI中で使用されている噴霧剤のタイプは、ハイドロフルオロカーボン(HFC)としても知られるハイドロフルオロアルカン(HFA)に移行しつつある。特に、いくつかの現在市販されている医薬吸入製品において、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA134a)および1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン(HFA227)が使用されている。本組成物は、エタノール、オレイン酸、ポリビニルピロリドンなどの吸入使用のための他の医薬的に許容可能な賦形剤を含み得る。

【0142】

加圧式MDIは、一般的には2つの構成要素を有する。第一に、薬物粒子が加圧下で懸濁液または溶液形態で保存されるキャニスター構成要素がある。第二に、キャニスターを保持し、作動させるために使用されるレセプタクル構成要素がある。一般的には、キャニスターは、処方物の複数回投与を含有するが、単回投与キャニスターも有することが可能である。キャニスター構成要素は、一般的には、キャニスターの内容物を排出できるバルブアウトレットを含む。エアロゾル医薬は、キャニスター構成要素上に力をかけてこれをレセプタクル構成要素に押し込み、それによってバルブアウトレットを開口させ、レセプタクル構成要素を通じて薬物粒子をバルブアウトレットから運び、レセプタクルの出口から排出させることによって、pMDIから分注される。キャニスターからの排出時に、薬物粒子は「霧化」され、エアロゾルを形成する。患者がエアロゾル化医薬の排出と患者の吸入を協調させて、医薬粒子が患者の吸引流に取り込まれ、肺に運ばれるようになることが意図される。一般的には、pMDIは、キャニスターの内容物に加圧し、医薬粒子をレセプタクル要素の出口から押し出すために噴霧剤を使用する。pMDIにおいて、本処方物は、液体または懸濁液の形態で提供され、噴霧剤とともに容器内に存在する。噴霧剤は様々な形態をとり得る。例えば、噴霧剤は、圧縮ガスまたは液化ガスを含み得る。

10

【0143】

別の実施形態において、医薬製剤は、乾燥粉末吸入器(DPI)との使用に適応している。DPIでの使用に適切な吸入組成物は、一般的には活性成分の粒子および医薬的に許容可能な担体の粒子を含む。活性物質の粒径は約0.1 μmから約10 μmまで変動し得るが；遠位の肺への効果的な送達のためには、活性物質粒子の少なくとも95パーセントが5 μm以下である。各活性物質は、0.01から99%の濃度で存在し得る。しかし、一般的には、各活性物質は、組成物の総重量の約0.05から50%、より一般的には約0.2から20%の濃度で存在する。

20

【0144】

上述のように、活性成分に加えて、吸入可能な粉末は、好ましくは医薬的に許容可能な担体を含み、これは、何らかの薬理学的に不活性である物質または吸入に対して許容可能である物質の組み合わせから構成され得る。有利に、担体粒子は、1以上の結晶性の糖から構成され；担体粒子は、1以上の糖アルコールまたはポリオールから構成され得る。好ましくは、担体粒子は、デキストロースまたはラクトース、特にラクトースの粒子である。Handihaler、Rotohaler、Diskhaler、TwisthalerおよびTurbohalerなど、従来の乾燥粉末吸入器を利用する本発明の実施形態において、担体粒子の粒径は、約10ミクロンから約1000ミクロンの範囲であり得る。これらの実施形態のある一定のものにおいて、担体粒子の粒径は、約20ミクロンから約120ミクロンの範囲であり得る。ある一定の他の実施形態において、担体粒子の少なくとも90重量%の粒径が1000ミクロン未満であり、好ましくは60ミクロンと1000ミクロンの間となる。これらの担体粒子のうち比較的大きな粒径のものは、流動性および同伴特性が良好である。存在する場合、担体粒子の量は、一般に、粉末の総重量に対して、95重量%以下、例えば90重量%以下、有利には80重量%以下、好ましくは50重量%以下となろう。何れの微細賦形剤物質の量も、存在するならば、粉末の総重量に対して、50重量%以下、有利には30重量%以下、特に20重量%以下であり得る。粉末は、L-ロイシンまたは別のアミノ酸および/またはステアリン酸の金属塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムなどの性能改良剤を含有していてもよい。

30

40

【0145】

式Iの化合物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態でも投与され得る。これらの組成物は、周囲温度で固形物であるが直腸温度で液体となり、したがって直腸で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と薬物を混合することによって調製され得る。このような物質は、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0146】

局所用途の場合、式Iの化合物を含有するクリーム、軟膏、ゲル、溶液または懸濁液などが使用される。(本願の目的のために、局所適用は、洗口剤およびうがい薬を含む。)

50

局所処方物は、一般に、医薬担体、補助溶媒、乳化剤、浸透促進剤、保存剤系および皮膚軟化剤から構成され得る。

【0147】

他の薬物との併用

JAK介在正疾患の処置および予防のために、式Iの化合物を他の治療剤と同時投与し得る。したがって別の態様において、本発明は、治療的有效量の式Iの化合物および1以上の他の治療剤を含む、JAK介在性疾患を処置するための医薬組成物を提供する。特に、炎症性疾患関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の処置のために、次のものなどの薬剤と式Iの化合物が併用され得る：(1)TNF-

阻害剤、例えばレミカド(Remicade)(登録商標)およびエンブレル(Enbrel)(登録商標)など；(2)非選択的COX-I/COX-2阻害剤(例えば、ピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えばナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンなど、フェナム酸、例えば、メフェナム酸、インドメタシン、スリダク、アパゾン、ピラゾロン、例えば、フェニルブタゾン、サリチル酸塩、例えばアスピリンなど)；(3)COX-2阻害剤(例えば、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびエトリコキシブなど)；(4)低用量メトトレキサート、レフノミド(lefunomide)、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口用の金を含む、関節リウマチの処置用の他の薬剤；(5)ロイコトリエン合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト、例えばジレウトン；(6)LT₄受容体アンタゴニスト、例えば、ザフィルルカスト、モンテルカストおよびブランルカストなど；(7)PDE4阻害剤、例えばロフルミラストなど；(8)抗ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチンおよびクロルフェニラミン；(9)1-および2-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交感神経刺激剤、例えば、プロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩およびエチルノルエピネフリン塩酸塩など；(10)抗コリン薬、例えば、イبراتロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、アクリンジニウム(acclini-
nium)臭化物、グリコピロレート、ピレンゼピンおよびテレンゼピン；(11)アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、メタプロテレノール、イソプロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトルテロールおよびビルブテロールまたはメチルキサントニン(methylxanthanine)(テオフィリンおよびアミノフィリンを含む。)、クロモグリク酸ナトリウムなど；(12)インスリン様増殖因子I型(IGF-1)模倣物；(13)全身性副作用が抑えられた吸入グルココルチコイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドおよびフロンカルボン酸モメタゾンなど。

【0148】

合成の方法

スキームおよび実施例

本明細書中で使用される略語は、次の表でまとめられる意味を有する。下記で表にまとめられていない略語は、具体的な断りがない限り、一般的に使用されるようなそれらの意味を有する。

【表 1】

ACN, MeCN	アセトニトリル
BAST	ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド
t-Bu Phis	2-ジ tart-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
Chiral SFC	キラル超臨界流体クロマトグラフィー
CO ₂	二酸化炭素
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
Dbu	ジベンジリデンアセトン
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMEA	ジメチルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DSC	N,N-炭酸ジスクシンイミジル
EDC	3-(エチルイミノメチレンアミノ)-N,N-ジメチル-プロパン-1-アミン

10

20

EtOAc	酢酸エチル
GCMS	ガスクロマトグラフィー／質量分析
HATU	O-(7-アザ-1H-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ヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩化水素
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
IPA	2-プロパノール
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
m-CPBA	メタクロロペルオキシ安息香酸
LR	低分解能
LRMS	低分解能質量分析
MeI	ヨードメタン
Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン
Me-t-Bu-X-Phos	ジ-tart-ブチル[3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリ(プロパン-2-イル)ビフェニル-2-イル]ホスファen
MgSO ₄	硫酸マグネシウム
MP-(OAc) ₃ BH	固体支持(多孔質)トリアセトキシボロヒドリド
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
NaH	水素化ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NaBH ₄	水素化ホウ素ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaOMe	ナトリウムメトキシド
NMO	4-メチルモルホリン N-オキシド
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
POCl ₃	オキシ塩化リン(V)
PyBOP	(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
SEM-Cl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
SiliaCat® DPP-Pd	シリカ結合ジフェニルホスフィンパラジウム(II)
TBAF	フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム
TBS-Cl	tart-ブチルジメチルシリルクロリド
t-BuOH	tart-ブタノール
t-Bu Xphos	2-ジ-tart-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TPAP	過ルテニウム酸テトラ-n-プロピルアンモニウム(VII)
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
HCOOH	ギ酸

10

20

30

40

Kt-OBu	カリウム tart-ブトキシド
Na ₂ S ₂ O ₅	ピロ亜硫酸ナトリウム
NMR	核磁気共鳴
TLC	薄層クロマトグラフィー
(EtO) ₂ P(O)CH ₂ CN	(シアノメチル)ホスホン酸ジエチル
MsCl	メタンスルホニルクロリド
TsOH	p-トルエンスルホン酸
KCN	シアン化カリウム
Si-DMT	シリカ支持ジメルカプトトリアジン
TMS	トリメチルシラン
CF ₃ TMS	(トリフルオロメチル)トリメチルシラン

10

【 0 1 4 9 】

アルキル基略語

【 表 2 】

Me	メチル
Et	エチル
n-Pr	ノルマルプロピル
i-Pr	イソプロピル
n-Bu	ノルマルブチル
i-Bu	イソブチル
s-Bu	第二ブチル
t-Bu	第三ブチル
c-Pr	シクロプロピル
c-Bu	シクロブチル
c-Pen	シクロペンチル
c-Hex	シクロヘキシル

20

【 0 1 5 0 】

合成の方法

30

本発明の化合物は、適切な材料を用いて次の一般的スキームに従い調製され得、続く具体的な実施例によりさらに例示される。実施例で説明される化合物は、本発明としてみなされる唯一の属を形成するものと解釈すべきものではない。したがって、実例となる下記の実施例は、列挙される化合物によって、または説明目的のために用いられる何らかの特定の置換基によって限定されない。スキームにおいて示されるような置換基の付番は、必ずしも特許請求の範囲で使用されるものと対応せず、しばしば、本明細書中、上記の本発明の定義のもとで複数の置換基が許容される場合、明確にするために、化合物に連結される1個の置換基が示される。

【 0 1 5 1 】

これらの化合物を調製するために、次の調製手順の条件および過程の既知の変形物が使用され得ることを当業者は、容易に理解するであろう。ここで、別段の断りがない限り、次の非限定実施例において本発明を説明する：
本明細書中に記載の中間体および最終化合物を調製するために使用される全ての出発物質は、市販業者から入手し、受領時の状態のまま使用した。

40

【 0 1 5 2 】

全ての反応は、別段の具体的な断りがない限り、撹拌され（機械的に、スターラーバー/スターラープレートまたは振盪）、窒素またはアルゴンの不活性雰囲気下で行った。

【 0 1 5 3 】

本明細書中に記載の中間体および最終化合物を調製するために使用される全ての出発物質は、市販業者から入手し、受領時の状態のまま使用した。

50

【 0 1 5 4 】

全ての温度は、別段の断りがない限り、摂氏温度（ ）である。

【 0 1 5 5 】

周囲温度は 1 5 から 2 5 である。

【 0 1 5 6 】

殆どの化合物は、逆相分取 H P L C、シリカゲル上での M P L C、S F C、再結晶化および/またはスウィッシュ (s w i s h) (溶媒中での懸濁とそれに続く固形物のろ過) によって、精製した。

【 0 1 5 7 】

一連の反応は薄層クロマトグラフィー (T L C) および/または L C M S および/または N M R によって追跡し、反応時間は単なる実例として与える。

10

【 0 1 5 8 】

N M R および L C M S によって全ての最終生成物を分析した。

【 0 1 5 9 】

中間体は、N M R および/または T L C および/または L C M S によって分析した。

【 0 1 6 0 】

方法 1

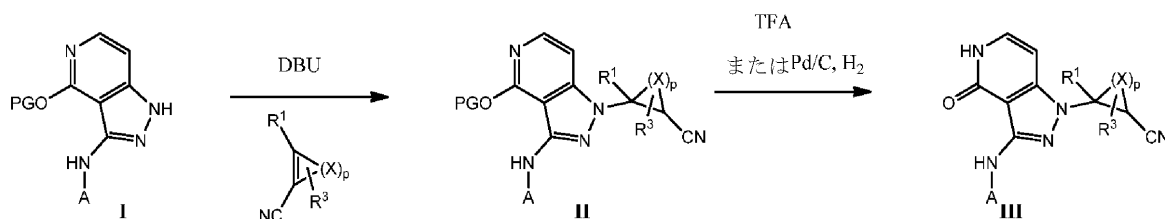
本発明の中間体を調製するための一般的手順をスキーム 1 に記載する。適切な塩基、例えば D B U などを用いて、適切な溶媒、例えば M e C N、E t O H、n - B u O H または t e r t - B u O H 中で、2 5 から 1 1 0 の温度で、保護されているピラゾロピリドン I に対して、置換されていてもよいアクリロニトリルへの共役付加を行って、アルキル化保護ピラゾロピリドン I I、本発明の実施例の合成における中間体を得ることができる。次に、適切な酸、例えば T F A などを使用して、または水素およそ 1 気圧で P d 炭素を使用する水素化分解条件下での何れかで、E t O A c、E t O H、M e O H などの適切な溶媒中、またはそれらの溶媒の混合液を用いて、遊離アルキル化ピリドン I I I への I I の脱保護を行うことができる。

20

【 0 1 6 1 】

スキーム 1

【 化 2 0 】



30

【 0 1 6 2 】

方法 2

本発明の実施例を調製するための一般的手順をスキーム 2 に記載する。適切な触媒パラジウム配位子系、例えば $Pd_2(dba)_3$ または $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ および 2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (t - B u X P h o s) または ジ - t e r t - ブチル [3 , 4 , 5 , 6 - テトラメチル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリ (プロパン - 2 - イル) ピフェニル - 2 - イル] ホスファン (M e _ 4 t - B u X P h o s) または 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (X P h o s) などを用いて、アルキル化 3 - アミノピラゾロピリミジン I I I (A = H) をアリールおよびヘテロアリールハロゲン化物 I V にクロスカップリングさせる。あるいは、[t - B u X P h o s P d G 3] (A l d r i c h カタログ番号 7 6 2 2 2 9) などの適切なプレ触媒錯体を、独立のパラジウム源および配位子の代わりに使用することもできる。典型的な条件は、1 0 から 2 5 % P d プレ触媒量でピラゾロピリミジンに対して 1 から 2 当量のアリール/ヘテロアリールハロゲン化物を使用する。一般的に、クロスカップリングは、塩基として K O A c または K

40

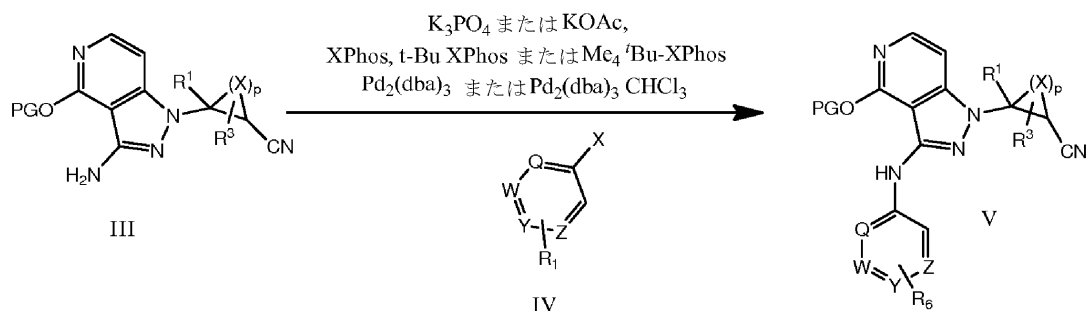
50

PO_4 を用いて、2 - プロパノール、t - BuOH または t - アミルアルコール溶媒の何れかを用いて行われる。反応は、本発明の中間体 V を得るために、一般的には 65 から 90 の間で行った。

【0163】

スキーム 2

【化 2 1】



10

【0164】

方法 3

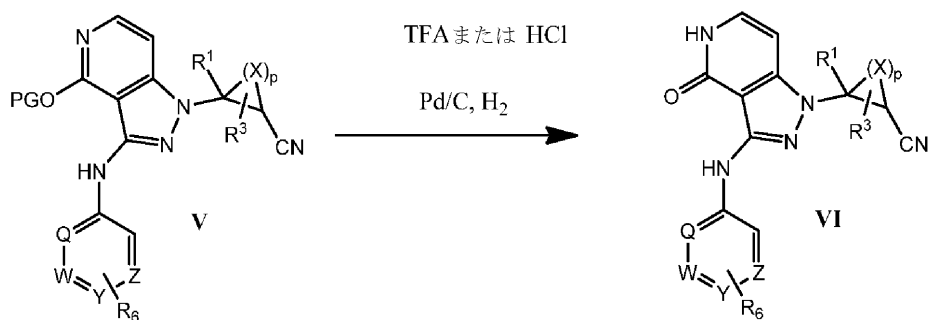
本発明の実施例を調製するための一般的手順をスキーム 3 に記載する。酸、例えば TFA または HCl などの存在下で、保護されたピラゾロピリジン V を脱保護して、脱保護されたピラゾロピリドン VI を得る。あるいは、加水分解的に不安定なピリドン保護基（例えば $\text{PG} = \text{Bn}$ ）の場合、適切な溶媒、例えば EtOAc、EtOH、MeOH またはこれらの溶媒の混合液中、水素の存在下で Pd 炭素を用いて、水素化分解条件下で脱保護が達成され得る。

20

【0165】

スキーム 3

【化 2 2】



30

【0166】

中間体

次の実験手順は、本発明の実施例の合成で使用される化学物質の調製を詳述する。例示される手順は、単なる説明目的であり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

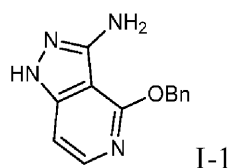
【0167】

中間体 1

4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4,3-c]ピリジン - 3 - アミン

40

【化 2 3】

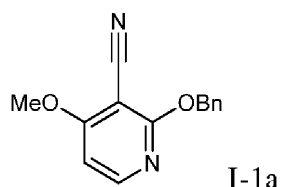


I-1

【0168】

段階 1 : 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシニコチノニトリル

【化 2 4】



【0169】

トルエン (0.60 L) 中の 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシニコチノニトリル (60 g、0.40 mol) の溶液に、室温で Ag_2CO_3 (0.14 kg、0.51 mol) および BnBr (87 g、0.51 mol) を添加した。混合物を 50 で 3 時間攪拌した。混合物をろ過し、ケーキを DCM で洗浄した。ろ液を真空濃縮し、石油エーテル (100 mL) を残渣に添加し、固形物をろ過して、固形物として化合物 I - 1 a を得た。LRMS (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ に対する計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$: 241, 実測値 241。 ^1H NMR (600 MHz CDCl_3): 8.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99 (s, 3H)。

10

【0170】

段階 2: 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 3 - アミン

20

ヒドラジン水和物 (0.20 kg、4.1 mol) および $n\text{-BuOH}$ (600 mL) 中の 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - メトキシニコチノニトリル (100 g、410 mmol) の懸濁液を一晩加熱還流した。混合物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶出した。所望の分画の真空濃縮によって、固形物として化合物 I - 1 を得た。 ^1H NMR (400 MHz CDCl_3): 9.97 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.50 (s, 2H)。

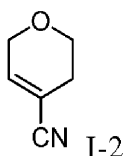
【0171】

中間体 2

30

3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル

【化 2 5】



【0172】

窒素下、ジクロロメタン (2.50 L) 中のトリメチルシランカルボニトリル (713 g、7.19 mol) の溶液に、0 でオキサン - 4 - オン (600 g、5.99 mol) を添加し、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (40.0 g、180 mmol) を滴下して添加した。これにピリジン (5 L) を添加し、続いて塩化ホスホリル (2.74 kg、17.8 mol) を滴下して添加し、得られた溶液を 70 で一晩攪拌し、次いで 20 L の水 / 氷に注ぐことによって反応停止させた。pH を HCl 水 (2 M) で 7 に調整し、固形物をろ過して除去した。ろ液をジクロロメタン (×3) で抽出し、合わせた有機層を塩水 (×2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。減圧下で (10 mmHg) 粗製生成物を蒸留により精製し、分画を 35 で液体として回収した。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 6.64 (m, 1H), 4.25 (q, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.35 (m, 2H)。

40

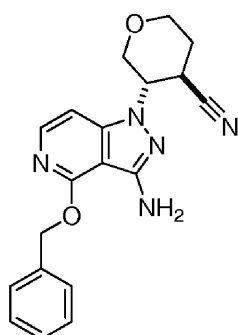
50

【 0 1 7 3 】

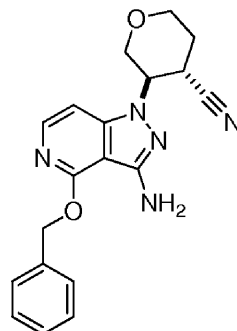
中間体 I - 3 A および I - 3 B

(3 S , 4 R) および (3 R , 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

【 化 2 6 】



I-3A



I-3B

10

【 0 1 7 4 】

窒素下で A C N (6 . 0 0 L) 中の 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミン I - 1 (3 0 0 g 、 1 . 2 5 m o l) の溶液に 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (3 9 8 g 、 3 . 6 5 m o l) および D B U (4 6 9 g 、 3 . 0 8 m o l) を添加した。得られた溶液を 8 0 ° で一晩攪拌し、次いで冷却し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチルで溶出して、固形物を得た。C O ₂ 中 2 5 % メタノール調整剤とともに P h e n o m e n e x L u x - 4 カラムを用いて、S F C 分離を行った。保持時間は 3 . 8 分 (中間体 3 A) および 5 . 0 分 (中間体 3 B) であった。L R M S (E S I) C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₂ に対する計算値 [M + H] ⁺ : 3 5 0 , 実測値 3 5 0 . ¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 8 9 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 7 . 4 8 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 7 . 4 1 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 7 . 3 4 (m , 1 H) , 6 . 8 2 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 5 3 (s , 2 H) , 4 . 9 7 (b r s , 2 H) , 4 . 4 0 (d t , J = 1 0 . 6 , 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 4 (d d , J = 1 1 . 7 , 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 0 (d d , J = 1 1 . 7 , 4 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 5 2 (d t , J = 1 1 . 9 , 4 . 5 H z , 1 H) , 3 . 4 5 (d t , J = 1 2 . 1 , 1 . 8 H z , 1 H) , 2 . 2 3 (d m , J = 1 3 . 8 H z , 1 H) , 2 . 1 4 (a p p . d q , J = 1 3 . 1 , 4 . 4 H z , 1 H)

20

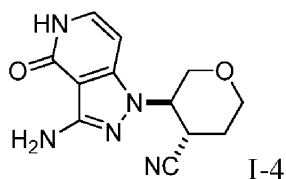
30

【 0 1 7 5 】

中間体 4

(3 R , 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

【 化 2 7 】



I-4

40

【 0 1 7 6 】

1 0 % パラジウム炭素 (1 . 0 6 g 、 1 0 w t . %) を室温で E t O A c (7 5 m L) および M e O H (2 5 m L) の混合液中の (3 R , 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (3 . 4 9 g 、 1 0 . 0 m m o l) (I - 3 B) の溶液

50

に添加した。フラスコを密封し、排気および水素での埋め戻し(×3)により脱気し、水素バルーン下で室温で18時間撹拌した。混合物をMeOHで希釈し、CELITE(登録商標)(Celite Corporation, Lompo, CA USA)を通じろ過し、ろ液を真空濃縮して、固形物として表題化合物を得た。LRMS(ESI) $C_{12}H_{14}N_5O_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 260, 実測値 260。

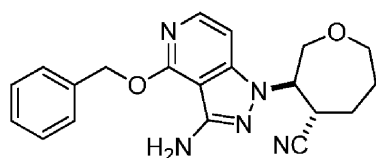
【0177】

中間体5、6、7および8

(3R, 4Sまたは3S, 4R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5A) および (3S, 4Rまたは3R, 4S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5B)

10

【化28】



I-5A



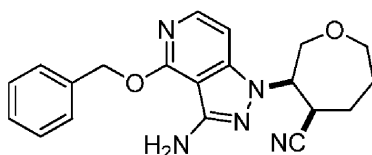
I-5B

【0178】

20

(3R, 4Rまたは3S, 4S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6A) および (3S, 4Sまたは3R, 4R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6B)

【化29】



I-6A



I-6B

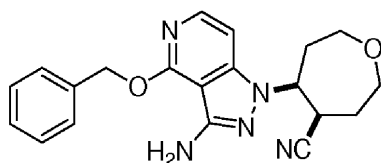
30

【0179】

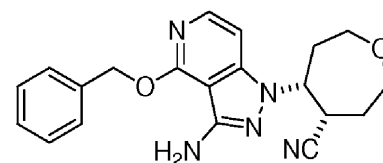
(4R, 5Sまたは4S, 5R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7A) および (4S, 5Rまたは4R, 5S) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7B);

【化30】

40



I-7A



I-7B

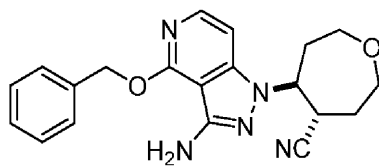
【0180】

(4S, 5Sまたは4R, 5R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I -

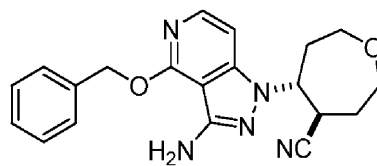
50

8 A) ; (4 R , 5 R または 4 S , 5 S) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ)
- 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル
(I - 8 B)

【化 3 1】



I-8A



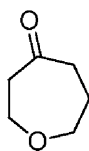
I-8B

10

【 0 1 8 1 】

段階 1 : オキセパン - 4 - オン

【化 3 2】



【 0 1 8 2 】

シリンジを介してゆっくりと、- 25 でジクロロメタン (400 mL) 中のジヒドロ
- 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オン (16.8 mL、0.100 mol) およびボロント
リフルオリドジエチルエーテラート (25 mL、0.11 mol) の攪拌溶液に (トリメ
チルシリル) ジアゾメタン (100 mL、110 mmol、ヘキサン中 2.0 M) を添加
した。反応混合物を - 25 で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (500 mL) で希
釈し、ジクロロメタン (× 3) で抽出した。有機層を水性の飽和塩化アンモニウム / 水酸
化アンモニウム (10 / 1) の混合液および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥
させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィーによって
精製し、1 : 10 EtOAc : 石油エーテルで溶出して、オキセパン - 4 - オンを得た。

20

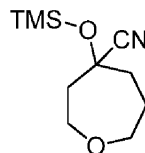
¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.88 - 3.84 (m, 4 H), 2.
71 - 2.65 (m, 4 H), 1.89 - 1.81 (m, 2 H)。

30

【 0 1 8 3 】

段階 2 : 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) オキセパン - 4 - カルボニトリル

【化 3 3】



【 0 1 8 4 】

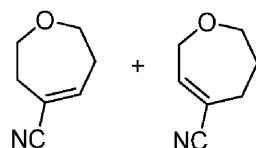
250 mL 丸底フラスコにジクロロメタン (100 mL) 中のオキセパン - 4 - オン (5.8 g、0.051 mol) の溶液を入れた。ヨウ化亜鉛 (0.81 g、2.5 mmol) およびトリメチルシリルシアニド (6.04 g、60.9 mmol) を 0 で添加した。
得られた混合物を周囲温度で 90 分間攪拌し、次いで水 (100 mL) の添加によって
反応停止させた。得られた溶液をジクロロメタン (× 3) で抽出し、合わせた有機層を塩
水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、シリカク
ロマトグラフィーによって精製し、3 : 1 石油エーテル : EtOAc で溶出して、4 - ((トリメチルシリル) オキシ) オキセパン - 4 - カルボニトリルを得た：¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.78 - 3.72 (m, 2 H), 3.70 - 3.64 (m, 2 H), 2.19 - 1.83 (m, 6 H), 0.26 (s, 9 H)。

40

【 0 1 8 5 】

50

段階 3 : 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリルおよび 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリル
【化 3 4】



【 0 1 8 6 】

ピリジン (1 0 m L) 中の 4 - ((トリメチルシリル) オキシ) オキセパン - 4 - カルボニトリル (2 . 0 g 、 9 . 4 m m o l) の溶液に三塩化ホスホリル (6 . 9 m L 、 7 5 m m o l) を添加した。得られた混合物を 1 6 時間還流させ、周囲温度に冷却し、次いで水 (5 0 m L) を添加して、反応を停止させた。混合物を酢酸エチル (× 3) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、1 : 1 酢酸エチル : 石油エーテルで溶出して、2, 3, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリルおよび 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリル (^1H NMR 上で 1 / 2 比) の混合物を得た。2, 3, 6, 7 - tetrahydrooxepine - 4 - carbonitrile : ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 6 . 8 2 - 6 . 7 8 (m , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 6 9 (m , 4 H) , 2 . 6 4 - 2 . 6 2 (m , 4 H) , 2 . 5 6 - 2 . 5 0 (m , 2 H) ; および 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリル : ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 6 . 5 6 - 6 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 2 7 - 4 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 8 6 - 3 . 8 1 (m , 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 9 9 - 1 . 9 7 (m , 2 H) 。

【 0 1 8 7 】

段階 4 : (3 R , 4 S または 3 S , 4 R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5 A) ;

(3 S , 4 R または 3 R , 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5 B) ;

(3 R , 4 R または 3 S , 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6 A) ;

(3 S , 4 S または 3 R , 4 R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6 B) ;

(4 R , 5 S または 4 S , 5 R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7 A) ;

(4 S , 5 R または 4 R , 5 S) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7 B) ;

(4 S , 5 S または 4 R , 5 R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 8 A) ;

(4 R , 5 R または 4 S , 5 S) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 8 B)

窒素パージしたフラスコに、4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 3 - アミン (6 . 3 4 g 、 2 6 . 5 m m o l) (I - 1) 、 2, 3, 6, 7 -

テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリルおよび 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロオキセピン - 4 - カルボニトリル (6.5 g、0.053 mol) およびアセトニトリル (24 mL) の混合物を添加した。この溶液を 15 分間攪拌し、次いで 1, 5 - ジアザビシクロ [4.3.0] ノン - 5 - エン (9.6 g、0.053 mol) を添加した。反応物を 80 で 16 時間攪拌し、次いで水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮し、得られた残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、1:1 酢酸エチル:石油エーテルで溶出して、3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリルおよび 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリルの両方の異性体の混合物を得た。

10

【0188】

ヘキサン (0.1% DEA 入り) 中 30% エタノール (0.1% DEA 入り) を用いて、CHIRALCEL (登録商標) IC - H、4.6 × 100 mm、3 μm カラムとともにキラル Prep - HPLC によって 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリルの 4 種類の異性体を精製して、固形物として所望の化合物を得た。

【0189】

3.9 分で溶出される (3 R, 4 S または 3 S, 4 R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5 A) および 4.5 分で溶出される (3 S, 4 R または 3 R, 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 5 B): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.41 (m, 2 H), 7.39 - 7.29 (m, 3 H), 6.87 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 4.54 (s, 1 H), 4.62 - 4.58 (m, 1 H), 4.05 - 4.00 (m, 1 H), 3.92 - 3.78 (m, 2 H), 3.53 - 3.46 (m, 1 H), 2.30 - 2.29 (m, 1 H), 2.14 - 2.01 (m, 3 H)。

20

【0190】

5.4 分で溶出される (3 R, 4 R または 3 S, 4 S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6 A) および 6.1 分で溶出される (3 S, 4 S または 3 R, 4 R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 6 B): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.52 - 7.43 (m, 2 H), 7.41 - 7.37 (m, 3 H), 6.82 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 4.81 - 4.75 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.33 - 4.21 (m, 2 H), 4.04 - 3.89 (m, 1 H), 3.88 - 3.85 (m, 1 H), 3.44 - 3.41 (m, 1 H), 2.59 - 2.54 (m, 1 H), 2.08 - 2.04 (m, 2 H), 1.96 - 1.93 (m, 1 H)。

30

40

【0191】

CHIRACEL (登録商標) OJ - 3、2.0 × 250 mm、3 μm を用いてキラル Prep - HPLC によって、5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリルの 4 種類の異性体を精製し、ヘキサン (0.1% DEA 入り) 中の 25% プロパン - 2 - オール (0.1% DEA 入り) で溶出して、固形物として所望の異性体を得た。

【0192】

5.5 分で溶出される (4 R, 5 S または 4 S, 5 R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7 A) および 6.7 分で溶出される (4 S, 5 R または 4 R, 5 S

50

) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 7 B) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.91 (d , J = 6.4 Hz , 1 H) , 7.52 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.45 - 7.38 (m , 3 H) , 6.84 (d , J = 6.4 Hz , 1 H) , 5.58 (s , 2 H) , 4.69 - 4.63 (m , 1 H) , 4.53 (s , 2 H) , 4.01 - 3.92 (m , 2 H) , 3.81 (m , 2 H) , 3.63 (m , 1 H) , 2.49 (m , 1 H) , 2.32 (m , 1 H) , 2.24 (m , 1 H) , 2.16 (m , 1 H) 。

【 0 1 9 3 】

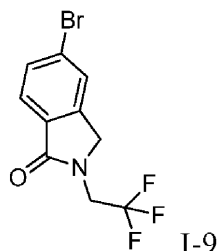
8.0分で溶出される (4 S , 5 S または 4 R , 5 R) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 8 A) および 10.3分で溶出される (4 R , 5 R または 4 S , 5 S) - 5 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) オキセパン - 4 - カルボニトリル (I - 8 B) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.88 (d , J = 6.0 Hz , 1 H) , 7.51 (d , J = 7.2 Hz , 2 H) , 7.45 - 7.37 (m , 3 H) , 6.81 (d , J = 6.4 Hz , 1 H) , 5.57 (s , 2 H) , 4.73 - 4.69 (m , 1 H) , 4.55 (s , 2 H) , 4.09 - 3.98 (m , 1 H) , 3.91 (m , 2 H) , 3.86 (m , 1 H) , 3.37 (s , 1 H) , 2.91 - 2.84 (m , 1 H) , 2.40 (m , 1 H) , 2.24 (m , 1 H) , 2.16 (m , 1 H) 。

【 0 1 9 4 】

中間体 9

5 - ブロモ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン

【 化 3 5 】



【 0 1 9 5 】

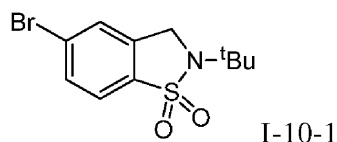
5 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン (100 mg 、 0.47 mmol) を DMF (4.7 mL) 中で溶解し、0 で攪拌した。NaH (38 mg 、 0.94 mmol 、 油中 60 wt. % 分散液) を 2 回に分けて慎重に添加し、得られた混合物を 0 で 15 分間攪拌した後、2,2,2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (110 mg 、 0.47 mmol) を添加した。混合物を 0 で 30 分間攪拌した後、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) を慎重に添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、0 から 20 % EtOAc / ヘキサン勾配で溶出した。LRMS (ESI) C₁₀H₈BrF₃NO に対する計算値 [M + H]⁺ : 294 , 実測値 : 294 。

【 0 1 9 6 】

中間体 10 - 1

5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1 , 1 - ジオキシド

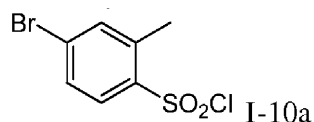
【化36】



【0197】

段階1：4 - ブロモ - 2 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド

【化37】



10

【0198】

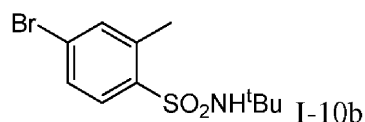
CHCl_3 (100 mL) 中の1 - ブロモ - 3 - メチルベンゼン (10.0 g、58 mmol) の冷溶液 (0) にクロロスルホン酸 (63 g、0.54 mol) をゆっくりと添加した。0 で2時間攪拌しながら反応を進行させ、次いで反応混合物を氷水に注ぎ、 EtOAc で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として化合物 I - 10 a を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)。

20

【0199】

段階2：4 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【化38】



【0200】

CH_2Cl_2 (15 mL) 中の I - 10 a (2.0 g、7.4 mmol) の溶液に0 で CH_2Cl_2 (30 mL) 中の2 - メチルプロパン - 2 - アミン (0.65 g、8.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.90 g、8.9 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を0 で2時間攪拌し、次いで室温で16時間攪拌した。混合物を0.1 M HCl 、 NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。減圧下での溶媒の除去後、固形物として I - 10 b を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

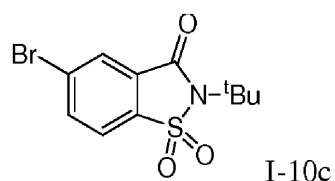
30

【0201】

段階3：5 - ブロモ - 2 - (tert - ブチル) ベンゾ [d] イソチアゾール - 3 (2 H) - オン - 1, 1 - ジオキシド

40

【化39】



【0202】

アセトニトリル (50 mL) 中の H_5IO_6 (5.9 g、26 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで CrO_3 (33 mg、0.33 mmol) を添加し、次いで無水酢酸 (2.67 g、26.2 mmol) を添加した。得られたオレンジ色の溶液を0

50

に冷却し、I - 10 b (1 . 0 g 、 3 . 3 m m o l) を添加した。0 で 15 分間撹拌した後、反応物を室温まで温め、16 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を E t O A c (× 3) で抽出し、合わせた有機層を N a H C O ₃ 飽和水溶液、塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中 5 % E t O A c で溶出し、所望の分画を真空濃縮して、固形物として I - 10 c を得た。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d 6) : 8 . 82 - 8 . 14 (m , 3 H) , 1 . 66 (s , 9 H) 。

【 0 2 0 3 】

段階 4 : 5 - ブロモ - 2 - (t e r t - ブチル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 1 , 1 - ジオキシド

T H F (4 m L) 中の I - 10 c (0 . 20 g 、 0 . 63 m m o l) の溶液に B H ₃ · M e ₂ S (240 m g 、 3 . 16 m m o l) を添加した。反応混合物を 16 時間還流させた。室温に冷却した後、2 M H C l で反応を停止させ、E t O A c (× 2) で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。分取 T L C によって残渣を精製して、化合物 I - 10 - 1 を得た。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d 6) : 7 . 83 - 7 . 56 (m , 3 H) , 4 . 55 (s , 2 H) , 1 . 46 (s , 9 H) 。

【 0 2 0 4 】

上記で中間体 10 - 1 に対して概説したものと類似の方法に従い、表 1 の次の中間体を調製した：表 1

【 表 3 】

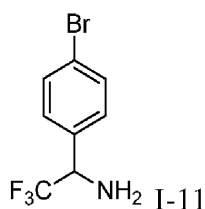
中間体	構造	名称	¹ H NMR または LRMS
I-10-2		5-ブロモ-2-(メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール-1,1-ジオキシド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.63–7.60 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).
I-10-3		5-ブロモ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1,1-ジオキシド	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃): δ 7.71 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (q, 2H, J = 8.4 Hz).
I-10-4		5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール 1,1-ジオキシド	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.96 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.44 (d, 2H, J = 4.8 Hz).

【 0 2 0 5 】

中間体 11

1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミン

【 化 40 】



【 0 2 0 6 】

室温でトルエン（14 mL）中の1-（4-ブロモフェニル）-2,2,2-トリフルオロエタノン（1.00 g、3.95 mmol）の溶液にリチウムビス（トリメチルシリル）アミド（4.35 mL、4.35 mmol、THF中1 M）の溶液を添加（滴下）した。反応物を室温で15分間攪拌し、次いで $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ （7.90 mL、7.90 mmol、THF中1 M）を添加した。反応物を室温で20分間攪拌し、次いで0 で NaOH 水溶液（5.93 mL、11.9 mmol、2 M）をゆっくりと添加することによって反応停止させた。混合物を室温で90分間攪拌し、次いで有機層を分離し、1 N NaOH 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。 CO_2 中7%メタノール調整剤とともにCHIRALPAK（登録商標）AZ-Hを用いて、粗製反応混合物における鏡像異性体のSFC分離を達成した：保持時間=2.4分（I-11A）および2.9分（I-11B）。LRMS（ESI） $\text{C}_8\text{H}_8\text{NBrF}_3$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：254，実測値254。 ^1H NMR（600 MHz， CDCl_3 ）：7.53（d， $J=8.5\text{ Hz}$ ，2H），7.32（d， $J=8.5\text{ Hz}$ ，2H），4.38（q， $J=7.5\text{ Hz}$ ，1H），1.78（br s，2H）。

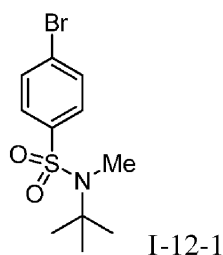
10

【0207】

中間体12-1

4-ブロモ-N-（tert-ブチル）-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【化41】



20

【0208】

DMF（20 mL）中の4-ブロモ-N-（tert-ブチル）ベンゼンスルホンアミド（1.00 g、3.42 mmol）および炭酸カリウム（0.946 g、6.84 mmol）の溶液に室温でヨウ化メチル（0.43 mL、6.8 mmol）を添加した。反応物を6時間攪拌し、次いで水の添加によって反応停止させ、EtOAc（×3）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0から10% EtOAcで溶出して、I-12-1を得た。LRMS（ESI） $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NBrO}_2\text{SNa}$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ：328，実測値328。 ^1H NMR（600 MHz， CDCl_3 ）：7.69（d， $J=8.7\text{ Hz}$ ，2H），7.62（d， $J=8.7\text{ Hz}$ ，2H），2.97（s，3H），1.35（s，9H）。

30

【0209】

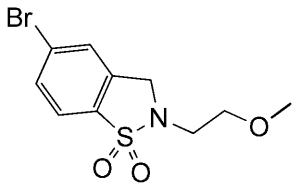
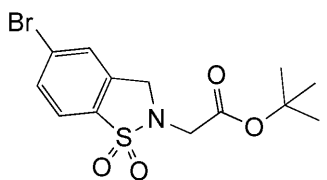
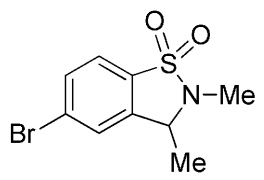
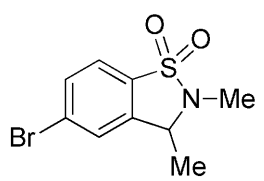
表2の次の中間体は、50 で Cs_2CO_3 または0から25 で NaH および中間体I-10-4を用いて、上記のI-12-1と同様に作製した。

【0210】

40

表2

【表 4】

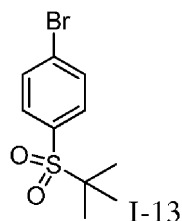
中間体	構造	名称	LRMS または ^1H NMR
I-12-2		5-ブromo-2-(2-メトキシエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド	LRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 306, 実測値 306.
I-12-3		tert-ブチル 2-(5-ブromo-1,1-ジオキシドベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)アセタート	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).
I-12-4A		(R または S)5-ブromo-2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (CHIRALPAK (登録商標) AS-H、40%/60%MeOH/CH3CN 溶媒系の 20%を用いて SFC 分割を達成した。Tr=1.8 分)	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67–7.65 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277, 実測値 277.
I-12-4B		(R または S)5-ブromo-2,3-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-1,1-ジオキシド (CHIRALPAK (登録商標) AS-H、40%/60%MeOH/CH3CN 溶媒系の 20%を用いて SFC 分割を達成した。Tr=2.2 分)	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67–7.65 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ に対する計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277, 実測値 277.

【0211】

中間体 13

1 - ブロモ - 4 - (tert - ブチルスルホニル) ベンゼン

【化 42】



【0212】

DCM (10.0 mL) 中の (4 - ブロモフェニル) (tert - ブチル) スルファン (1.00 g、4.08 mmol) の溶液に室温で m - CPBA (2.01 g、8.97 mmol、77 wt. %) を添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液および Na_2CO_3 飽和水溶液で反応停止させた。反応物を DCM (×3) で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、固形物として I - 13 を得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO - d_6) : 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H)

10

20

30

40

50

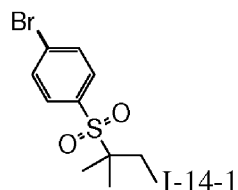
)。

【0213】

中間体14

1-ブromo-4-((2,3-ジメチルブタン-2-イル)スルホニル)ベンゼン

【化43】



10

【0214】

ドライTHF(2mL)中の1-ブromo-4-((イソプロピルスルホニル)ベンゼン(100mg、0.38mmol)の溶液に-78℃でLDA(0.19mL、0.38mmol、THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2.9M)をゆっくりと添加した。1.5時間後、ヨードエタン(91μL、1.1mmol)を添加し、混合物を室温に一晩温めた。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液で希釈し、酢酸エチル(×3)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、0から40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出して、固形物として中間体I-14-1を得た。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): 7.71(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.67(d, J = 8.2Hz, 2H), 1.71(q, J = 7.6Hz, 2H), 1.25(s, 6H), 0.93(t, J = 7.6Hz, 3H)。

20

【0215】

I-14-1に対して上記で概説した手順を用いて同様に表3の次の中間体を調製した。

【0216】

表3

【表5】

中間体	構造	化合物名	NMR
I-14-2		1-ブromo-4-((2,3-ジメチルブタン-2-イル)スルホニル)ベンゼン	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃): 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.19 (septet, J = 6.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.08 (d, 6H, J = 6.6 Hz).

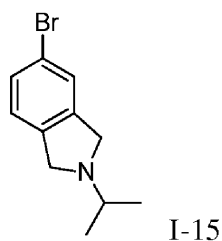
30

【0217】

中間体15

5-ブromo-2-イソプロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

【化44】



40

【0218】

N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)中の5-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール塩酸塩(2.00g、8.53mmol)の溶液に水素化ナトリウム(0.850g、鉍物油中60%、21.3mmol)を添加した。混合物を20℃で45

50

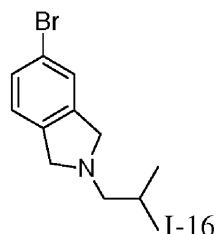
分間攪拌し、次いで2-ヨードプロパン(2.17 g、12.8 mmol)を滴下して添加した。得られた溶液を油浴中で50℃で16時間攪拌し、周囲温度に冷却し、水(80 mL)の添加によって反応停止させた。反応物を酢酸エチル(×3)で抽出し、合わせた有機層を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を真空濃縮して、固形物としてI-15を得た。LRMS(ESI) $C_{11}H_{14}BrN$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 240, 242(1:1), 実測値 240, 242(1:1); 1H NMR(300 MHz, $CDCl_3$): 7.46-7.32(m, 2H), 7.07(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.92(d, $J=7.8$ Hz, 4H), 2.79-2.71(m, 1H), 1.19(d, $J=6.3$ Hz, 6H)。

【0219】

中間体16

5-ブロモ-2-イソブチルイソインドリン

【化45】



【0220】

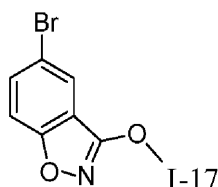
MeOH(50 mL)中の5-ブロモイソインドリン塩酸塩(1.50 g、6.40 mmol)およびイソブチルアルデヒド(2.31 g、32.0 mmol)の混合物に0で(分割して)NaBH₄(1.45 g、38.4 mmol)を添加した。上記の混合物を15℃で1時間攪拌し、次いで冷却し、水の添加によって反応停止させた。混合物を酢酸エチル(×3)で抽出し、合わせた有機分画を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、1:5 EtOAc/石油エーテルで溶出して、油状物質としてI-16を得た。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 7.41(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.07(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.50(q, $J=9.3$ Hz, 2H), 4.14(q, $J=10.2$ Hz, 2H), 2.87(q, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.40-2.35(m, 1H), 1.03(d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

【0221】

中間体17

5-ブロモ-3-メトキシベンゾ[d]イソオキサゾール

【化46】



【0222】

20 mL Biotageマイクロ波バイアル(Biotage, Charlotte, NC, USA)中でMeOH(20.0 mL)中の5-ブロモ-3-クロロベンゾ[d]イソオキサゾール(1.74 g、7.50 mmol)の溶液にナトリウムメタノレート(2.03 g、37.5 mmol)を添加した。バイアルを密封し、マイクロ波中で120℃で1.5時間加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、シリカゲルを添加し、スラリーを真空濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィーによって精製し、10から60% CH_2Cl_2 /ヘキサ

10

20

30

40

50

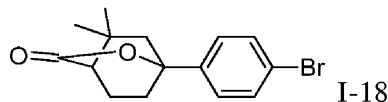
ンで溶出して、固形物としてI - 17を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 8.02 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.24 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.0$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.15 (s, 3H)。

【0223】

中間体18

1 - (4 - ブロモフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - オキサビシクロ[2.2.2]オクタン - 3 - オン

【化47】



10

【0224】

- 78 でTHF (7.1 mL) 中の1 - ブロモ - 4 - ヨードベンゼン (600 mg、2.12 mmol) に $n\text{-BuLi}$ (1.46 mL、2.33 mmol、ヘキサン中1.60 M) を (滴下して) 添加し、反応物を - 78 で2時間攪拌した。次いでTHF (1.5 mL) 中のメチル2, 2 - ジメチル - 4 - オキサシクロヘキサンカルボキシレート (430 mg、2.33 mmol) の溶液を滴下して添加し、反応物を室温に一晩攪拌した。水を含有する分液漏斗に注ぐことによって反応を停止させ、酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。次いで粗製生成物をシリカクロマトグラフィーにより精製し、0から50% EtOAc / ヘキサンで溶出した。生成物を回収し、濃縮して、油状物質としてI - 18を得た。LRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 309, 実測値309。

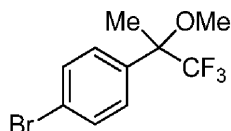
20

【0225】

中間体19 - 1および19 - 2

(RまたはS) 1 - ブロモ - 4 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メトキシプロパン - 2 - イル) ベンゼン

【化48】

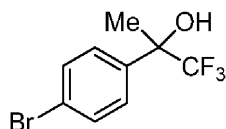


30

【0226】

段階1: (RまたはS) 2 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール

【化49】



【0227】

N_2 下のオープン乾燥させた丸底フラスコにおいて、1 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (2.0 g、7.9 mmol) およびTHF (13 mL) を入れた。溶液を0 に冷却し、メチルマグネシウムブロミド (17 mL、23.7 mmol、ジエチルエーテル中1.4 M) を添加した。反応混合物を1から2時間にわたり室温に温め、 NH_4Cl 飽和水溶液 (10 mL) の添加によって反応停止させた。得られた混合物を Et_2O ($\times 3$) で抽出し、合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン / EtOAc 勾配で溶出して、ラセミ2 - (4 - ブロモフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.78 (s

40

50

, 3 H)。CO₂中の5% MeOHとともにChiral Technology AZ-Hを用いて、SFC精製によって鏡像異性体の分割を達成した。Tr = 2.6分(中間体I-19-1A)および3.2分(中間体I-19-1B)。

【0228】

I-19-1A(SまたはR)-2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール。LRMS(ESI)C₉H₉BrF₃Oに対する計算値[M+H]⁺: 269, 実測値269。I-19-1B(SまたはR)-2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール。LRMS(ESI)C₉H₉BrF₃Oに対する計算値[M+H]⁺: 269, 実測値269。

【0229】

段階2: (RまたはS)1-ブロモ-4-(1,1,1-トリフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)ベンゼン(I-19-2AおよびI-19-2B)

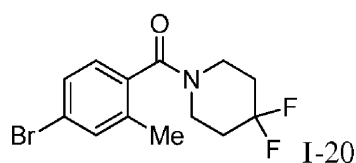
N₂雰囲気下のマグネット式スターラーバー入りのオープン乾燥させた丸底フラスコに2-(4-ブロモフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールI-19-1A(300mg、1.10mmol)およびDMF(3.5mL)を入れた。溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(67mg、1.7mmol、鉱物油中60%wt)を添加し、反応物を30分間撹拌した。次いでヨードメタン(0.21mL、3.3mmol)を添加し、反応混合物を1から2時間にわたり室温に温め、NH₄Cl飽和水溶液(10mL)の添加によって反応停止させ、Et₂O(×3)で抽出した。合わせた有機層を真空濃縮して、残渣を得て、これをシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc勾配で溶出して、I-19-2Aを得た。I-19-1Bを用いて、上記のI-19-2Aと同様にI-19-2Bを調製した。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): 7.54(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.38(d, J = 8.1Hz, 2H), 3.23(s, 3H), 1.76(s, 3H)。

【0230】

中間体I-20

(4-ブロモ-2-メチルフェニル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタン

【化50】



【0231】

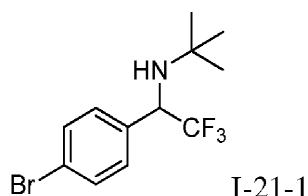
DMF(9mL)中の4-ブロモ-2-メチル安息香酸(0.75g、3.5mmol)の溶液に1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート;(HATU)(2.6g、7.0mmol)、ヒューニツヒ塩基(2.4mL、14mmol)および4,4-ジフルオロピペリジン(0.84g、7.0mmol)を添加した。得られた反応混合物を12から16時間撹拌し、真空濃縮し、得られた粗製油状物質をシリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン/EtOAc勾配で溶出して、I-20を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 7.42-7.37(m, 2H), 7.05(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.09(m, 2H), 1.88(m, 2H)。

【0232】

中間体I-21

N-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-アミン

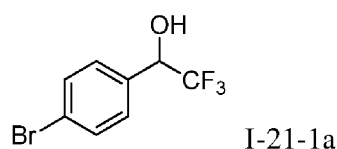
【化 5 1】



【0 2 3 3】

段階 1 : 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール

【化 5 2】



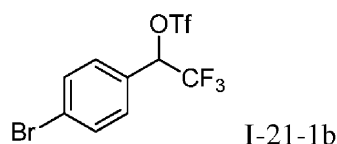
【0 2 3 4】

1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 . 7 3 g 、 6 . 8 4 m m o l) を T H F (3 . 4 m L) 中 で 溶 解 し 、 0 で 水 素 化 ホ ウ 素 ナ ト リ ウ ム (0 . 2 8 5 g 、 7 . 5 2 m m o l) に よ り 処 理 し た 。 次 い で 反 応 物 を 室 温 に 温 め 、 一 晩 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を D C M で 希 釈 し 、 水 お よ び 塩 水 で 洗 浄 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を Na_2SO_4 上 で 乾 燥 さ せ 、 ろ 過 し 、 ろ 液 を 真 空 濃 縮 し た 。 シ リ カ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 残 渣 を 精 製 し 、 ヘ キ サ ン 中 5 か ら 3 0 % E t O A c で 溶 出 し 、 所 望 の 分 画 を 真 空 濃 縮 し て 、 I - 2 1 - 1 a を 得 た 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 5 6 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 6 (d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$, 2 H) , 5 . 0 6 - 4 . 9 6 (m , 1 H) , 2 . 6 3 (d , $J = 4 . 5 \text{ Hz}$, 1 H) 。

【0 2 3 5】

段階 2 : 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート

【化 5 3】



【0 2 3 6】

D C E (1 2 m L) 中 の 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 . 5 g 、 5 . 9 m m o l) お よ び 2 , 6 - ル チ ジ ン (1 . 1 0 m L 、 9 . 4 1 m m o l) の 溶 液 を - 1 5 に 冷 却 し 、 トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8 . 8 2 m L 、 8 . 8 2 m m o l 、 D C M 中 1 . 0 M) を 滴 下 し て 添 加 し た 。 反 応 物 を - 1 5 か ら 室 温 の 間 で 1 時 間 攪 拌 し 、 次 い で D C M で 希 釈 し 、 水 、 1 N H C l 水 お よ び 塩 水 で 洗 浄 し た 。 合 わ せ た 有 機 層 を Na_2SO_4 上 で 乾 燥 さ せ 、 ろ 過 し 、 ろ 液 を 真 空 濃 縮 し て 、 液 体 と し て I - 2 1 - 1 b を 得 た 。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 6 4 (d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 7 (d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$, 2 H) , 5 . 8 5 - 5 . 7 4 (m , 1 H) 。

【0 2 3 7】

段階 3 : N - (1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - アミン

シクロヘキサン (7 0 m L) お よ び 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (6 . 2 3 m L 、 5 8 . 8 m m o l) 、 D M A P (0 . 2 4 0 g 、 1 . 9 6 m m o l) 中 で 1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホナート (7 . 5 9 g 、 1 9 . 6 m m o l) を 溶 解 し 、 磨 り 潰 し 、 乾 燥 さ せ た 炭 酸 カ リ ウ ム (5 . 4 2 g 、 3 9 . 2 m m o l) (6 0 で 1 時 間 に わ た り 真 空 乾 燥) を 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 7

5 に加熱し、48時間撈拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中2から20%EtOAcで溶出し、所望の分画を真空濃縮して、液体としてI-21-1を得た。LRMS (ESI) C₁₂H₁₆BrF₃Nに対する計算値[M+H]⁺: 310, 実測値310。

【0238】

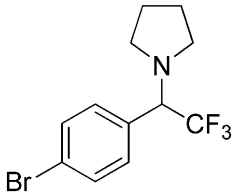
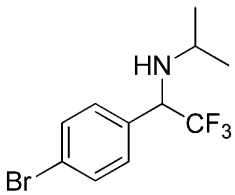
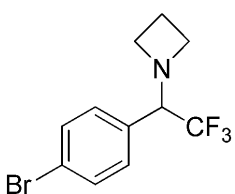
上記で中間体I-21-1に対して概説したものと類似の方法に従い、表4の次の中間体を合成した。選択ケースにおいて、DMAPを使用しないことによって一般的手順を改変し、および/または粗製生成物をそのまま使用した。ある一定の例において、2.0から3.0当量のアミンおよび/または1.5から3.0当量の磨り潰し、乾燥させた炭酸

10

【0239】

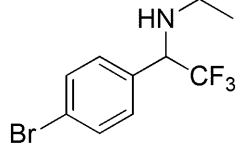
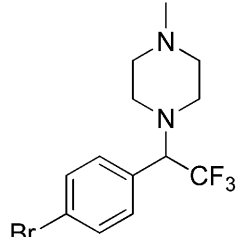
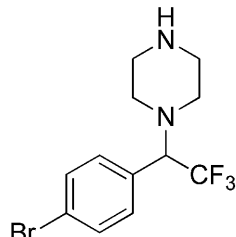
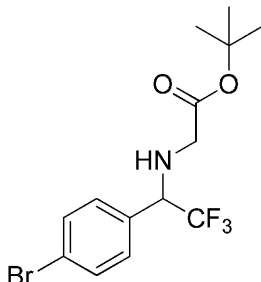
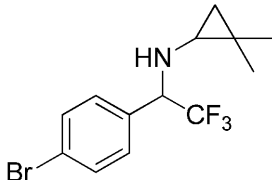
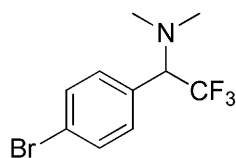
表4

【表6】

中間体	構造	名称	LCMS
I-21-2		1-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₄ BrF ₃ N に対する計算値[M+H] ⁺ : 308, 実測値 308.
I-21-3		N-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)プロパン-2-アミン	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₄ BrF ₃ N に対する計算値[M+H] ⁺ : 296, 実測値 296.
I-21-4		1-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アゼチジン	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₂ BrF ₃ N に対する計算値[M+H] ⁺ : 294, 実測値 294.

20

30

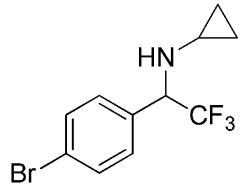
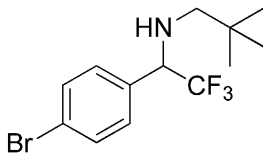
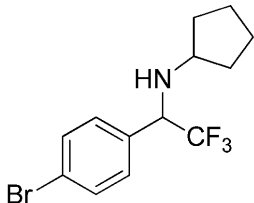
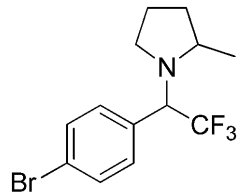
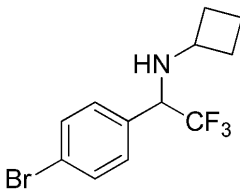
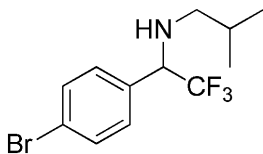
I-21-5		1-(4-ブロモフェニル)-N-エチル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン	LRMS (ESI) $C_{10}H_{12}BrF_3N$ に対する計算値[M+H] ⁺ : 282, 実測値 282.
I-21-6		1-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-4-メチルピペラジン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{17}BrF_3N_2$ に対する計算値[M+H] ⁺ : 337, 実測値 337.
I-21-7		1-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{15}BrF_3N_2$ に対する計算値[M+H] ⁺ : 323, 実測値 323.
I-21-8		tert-ブチル 2-((1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)アセタート	LRMS (ESI) $C_{10}H_9BrF_3NO_2$ に対する計算値 [M-C ₄ H ₉] ⁺ : 312, 実測値 312.
I-21-9		N-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2,2,2-ジメチルシクロプロパンアミン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{16}BrF_3N$ に対する計算値[M+H] ⁺ : 322, 実測値 322.
I-21-10		1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-N,N-ジメチルエタンアミン	LRMS (ESI) $C_{10}H_{12}BrF_3N$ に対する計算値[M+H] ⁺ : 282, 実測値 282.

10

20

30

40

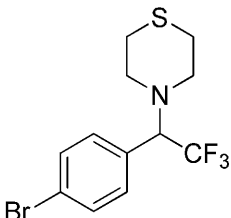
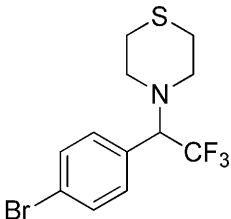
I-21-11		N-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)シクロプロパンアミン	LRMS (ESI) $C_{11}H_{12}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 294, 296 (1:1), 実 測値 294, 296 (1:1).
I-21-12		N-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)-2,2-ジメチルプロパン-1- アミン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{18}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 324, 326 (1:1), 実 測値 324, 326 (1:1).
I-21-13		N-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)シクロペンタンアミン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{16}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 322, 324 (1:1), 実 測値 322, 324 (1:1).
I-21-14		1-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)-2-メチルピロリジン	LRMS (ESI) $C_{13}H_{16}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 322, 324 (1:1), 実 測値 322, 324 (1:1).
I-21-15		N-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)シクロブタンアミン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{16}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 310, 312 (1:1), 実 測値 310, 312 (1:1).
I-21-16		N-(1-(4-ブロモフェニ ル)-2,2,2-トリフルオロエチ ル)-2-メチルプロパン-1-アミ ン	LRMS (ESI) $C_{12}H_{14}BrF_3N$ に対 する計算値[M+H] ⁺ : 308, 310 (1:1), 実 測値 308, 310 (1:1).

10

20

30

40

I-21-17		4-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)チオモルホリン (HPLC Chiralcel OJ-3、ヘキサン中 5%EtOH からのピーク A、Tr=3.8 分)	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₄ BrF ₃ NS に対する計算値[M+H] ⁺ : 342, 340 (1:1), 実測値 342, 340 (1:1).
I-21-18		4-(1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)チオモルホリン (HPLC Chiralcel OJ-3、ヘキサン中 5%EtOH からのピーク B、Tr=6.3 分)	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₄ BrF ₃ NS に対する計算値[M+H] ⁺ : 342, 340 (1:1), 実測値 342, 340 (1:1).

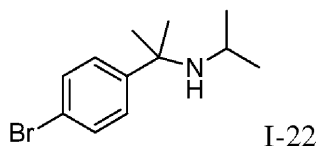
10

【 0 2 4 0 】

中間体 I - 2 2

2 - (4 - ブロモフェニル) - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン

【 化 5 4 】



20

【 0 2 4 1 】

DCM (2 0 m L) およびアセトン (2 . 5 m L) 中で 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - アミン (0 . 5 g 、 2 . 3 m m o l) を溶解し、次いでナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 . 5 g 、 7 . 0 m m o l) を分割して添加した。混濁した反応混合物を室温で 4 8 時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液および塩水で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中 5 から 4 0 % E t O A c で溶出して、液体として I - 2 2 を得た。LRMS (E S I) C₁₂H₁₉BrN に対する計算値 [M + H]⁺ : 2 5 6 , 実測値 2 5 6 。

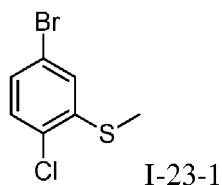
30

【 0 2 4 2 】

中間体 2 3

(5 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) (メチル) スルファン

【 化 5 5 】



40

【 0 2 4 3 】

5 - ブロモ - 2 - クロロベンゼンチオール (0 . 4 0 g 、 1 . 8 m m o l) を無水 T H F (9 . 0 m L) 中で攪拌し、水素化ナトリウム (0 . 1 1 g 、 2 . 7 m m o l 、 鈹物油中 6 0 w t . % を一度に添加した。得られた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した後、ヨードメタン (0 . 2 5 g 、 1 . 8 m m o l) を添加した。混合物を 1 6 時間攪拌し、水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和水溶液、塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、次いで真空濃縮して、I - 2 3 - 1 を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l₃) : 7 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) 。

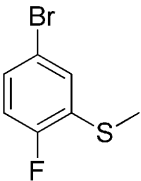
【 0 2 4 4 】

50

上記で I - 23 - 1 に対して概説したものと類似の方法に従い、表 5 の次の中間体を調製した：

表 5

【表 7】

中間体	構造	名称	NMR
I-23-2		(5-ブromo-2-フルオロフェニル)(メチル)スルファン	^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (dd, $J = 6.7, 2.4$ Hz, 1H); 7.24 (ddd, $J = 8.6, 4.4, 2.4$ Hz, 1H); 6.91 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H); 2.47 (s, 3H).

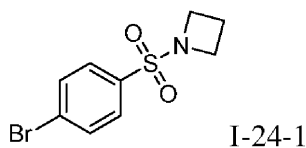
10

【0245】

中間体 24

1 - ((4 - ブロモフェニル) スルホニル) アゼチジン

【化 56】



I-24-1

20

【0246】

DCM (6 . 0 m L) 中の 4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (5 0 7 m g 、 1 . 9 8 m m o l) の溶液にアゼチジン (2 8 0 m g 、 4 . 9 0 m m o l) を添加し、反応混合物を室温で窒素下で一晩撹拌した。次いで、 NH_4Cl 飽和水溶液の添加によって反応停止させ、反応混合物を DCM ($\times 3$) で抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、ヘキサン中 0 から 6 0 % EtOAc で溶出して、固形物として I - 24 - 1 を得た。LRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}_2\text{S}$ に対する計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$: 278 , 実測値 278 . ^1H NMR (6 0 0 M H z , CDCl_3) : 7 . 7 3 (d , 2 H , $J = 8 . 6$ H z) , 7 . 7 0 (d , 2 H , $J = 8 . 6$ H z) , 3 . 7 9 (t , 4 H , $J = 7 . 4$ H z) , 2 . 1 1 (p e n t e t , 2 H , $J = 7 . 9$ H z) 。

30

【0247】

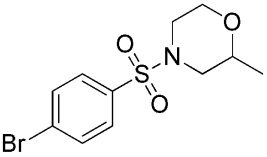
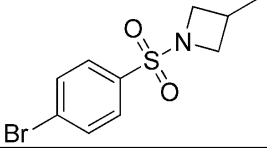
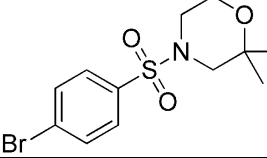
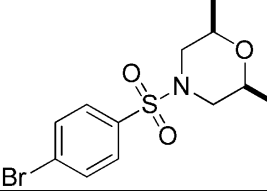
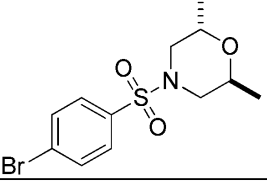
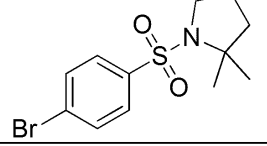
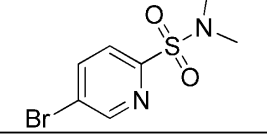
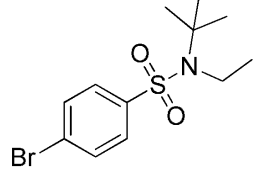
上記で I - 24 - 1 に対して概説したものと類似の方法に従い、表 6 の次の中間体を調製した。ある一定の例において、反応物に DIPEA または TEA を添加することによって一般的手順を改変した。

【0248】

表 6

【表 8】

中間体	構造	名称	LRMS または NMR
I-24-2A		(R または S)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルアゼチジン (ラセミ物質由来、SFC ピーク 1、CHIRALPAK (登録商標)、AD-H、CO ₂ 中 10%MeOH、Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₃ BrNO ₂ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 292, 実測値 292.
I-24-2B		(R または S)-1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルアゼチジン (ラセミ物質由来、SFC ピーク 2、CHIRALPAK (登録商標)、AD-H、CO ₂ 中 10%MeOH、Tr=4.5 分)	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₃ BrNO ₂ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 292, 実測値 292.
I-24-3A		(R または S)-4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルモルホリン (ラセミ物質由来、SFC ピーク 1、CHIRALPAK (登録商標)、AD-H、CO ₂ 中 20%MeOH、Tr=3.2 分)	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 322, 実測値 322.

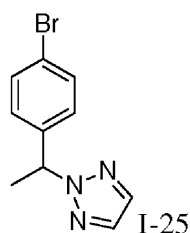
I-24-3B		(RまたはS)-4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2-メチルモルホリン (ラセミ物質由来、SFC ピーク 2、CHIRALPAK (登録商標)、AD-H、CO ₂ 中 20%MeOH、Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) C ₁₁ H ₁₅ BrNO ₃ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 322, 実測値 322.
I-24-4		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-3-メチルアゼチジン	LRMS (ESI) C ₁₀ H ₁₃ BrNO ₂ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 292, 実測値 292.
I-24-5		4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルモルホリン	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 336, 実測値 336.
I-24-6		(シス)-4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2,6-ジメチルモルホリン	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 336, 実測値 336.
I-24-7		(トランス)-4-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2,6-ジメチルモルホリン	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₃ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 336, 実測値 336.
I-24-8		1-((4-ブロモフェニル)スルホニル)-2,2-ジメチルピロリジン	LRMS (ESI) C ₁₂ H ₁₇ BrNO ₂ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 320, 実測値 320.
I-24-9		5-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-2-スルホンアミド	LRMS (ESI) C ₇ H ₁₀ BrN ₂ O ₂ S に対する計算値[M+H] ⁺ : 267, 実測値 267.
I-24-10		4-ブロモ-N-(tert-ブチル)-N-エチルベンゼン-スルホンアミド	¹ H NMR (600 MHz, CDCl ₃): δ 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 3.48 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.33 (s, 9H).

【 0 2 4 9 】

中間体 I - 2 5

2 - (1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

【 化 5 7 】



【 0 2 5 0 】

段階 1 : 1 - ブロモ - 4 - (1 - ブロモエチル) ベンゼン (I - 2 5 a)

10

20

30

40

50

クロロホルム (1 0 0 m L) 中の 1 - ブロモ - 4 - エチルベンゼン (5 . 1 0 g 、 2 7 . 6 m m o l) の溶液に N - ブロモスクシンイミド (5 . 7 7 g 、 3 2 . 4 m m o l) およびアゾ - ビス - イソブチロニトリル (0 . 8 9 g 、 5 . 4 m m o l) を添加した。混合物を 3 時間還流させ、周囲温度に冷却し、水 (1 0 0 m L) を添加した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって残渣を精製し、1 : 2 0 酢酸エチル : ヘキサンで溶出して、I - 2 5 a を得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 4 4 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 3 1 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 5 . 1 5 (q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 1 H) , 2 . 0 1 (d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$, 3 H) 。

【 0 2 5 1 】

10

段階 2 : 2 - (1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (I - 2 5)

N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m L) 中の 1 - ブロモ - 4 - (1 - ブロモエチル) ベンゼン (4 . 6 0 g 、 1 7 . 5 m m o l) の溶液に 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール (1 . 5 g 、 2 1 m m o l) および炭酸カリウム (6 . 0 4 g 、 4 3 . 8 m m o l) を添加した。溶液を 8 0 ° で 5 時間攪拌し、次いで、水 (1 0 0 m L) に注ぐことによって反応停止させた。得られた混合物を酢酸エチル (× 3) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。得られた固形物を酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 3 , 1 0 m L) とともに磨砕し、ろ過して、I - 2 5 を N 1 および N 2 異性体の混合物として得て、これは、クロスカップリング段階後に分離し得た。LCMS (ESI) 所望の N 2 異性体 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$ に対する計算値に対する計算値 [M + H]⁺ : 2 5 2 , 2 5 4 (1 : 1) 、実測値 2 5 2 , 2 5 4 (1 : 1) ; ^1H NMR (3 0 0 M H z , CDCl_3) 7 . 6 2 (s , 2 H) , 7 . 4 4 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 7 . 1 6 (d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) , 5 . 8 2 (q , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 9 6 (d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$, 3 H) 。

20

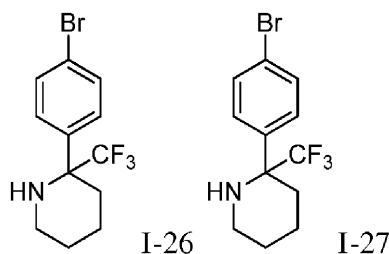
【 0 2 5 2 】

中間体 I - 2 6 および I - 2 7

(R または S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン および (R または S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピペリジン

30

【 化 5 8 】

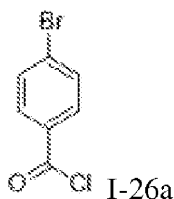


【 0 2 5 3 】

段階 1 : 4 - ブロモベンゾイルクロリド

40

【 化 5 9 】



【 0 2 5 4 】

二塩化硫黄 (s u l f u r o u s d i c h l o r i d e) (5 9 . 2 g 、 0 . 5 0 m o l) 中の 4 - ブロモ安息香酸 (1 0 . 0 g 、 4 9 . 7 m m o l) の溶液を 8 0 ° で 1 6

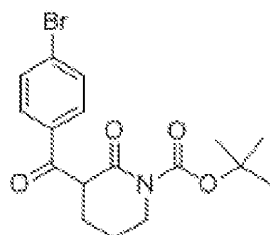
50

時間加熱した。次いで混合物を真空濃縮して、表題化合物を得て、これをさらに精製せずに次の段階に持ち込んだ。

【 0 2 5 5 】

段階 2 : *tert*-ブチル 3-(4-ブロモベンゾイル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート

【 化 6 0 】



I-26b

10

【 0 2 5 6 】

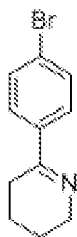
リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.11 mL、2.11 mmol、THF中1.0 M)を-78℃でTHF(2 mL)中の*tert*-ブチル 2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(0.20 g、1.0 mmol)の溶液に添加した。得られた混合物を10分間攪拌し、次いで4-ブロモベンゾイルクロリド(0.22 g、1.0 mmol)を添加した。反応物を周囲温度に温め、1時間攪拌し、次いで塩化アンモニウム飽和水溶液(20 mL)を添加した。反応停止させた反応物をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、ヘキサン中0から1% EtOAcで溶出して、表題化合物を得た。LRMS(ESI): C₁₇H₂₁BrNO₄に対する計算値[M+H]⁺: 382, 384(1:1), 実測値382, 384(1:1)。

20

【 0 2 5 7 】

段階 3 : 6-(4-ブロモフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン

【 化 6 1 】



I-26c

30

【 0 2 5 8 】

tert-ブチル 3-(4-ブロモベンゾイル)-2-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(2.00 g、5.23 mmol)を周囲温度でHCl(8.0 M、43.6 mL、0.52 mol)と合わせた。得られた溶液を80℃で16時間加熱した。次いで反応物をNa₂CO₃飽和水溶液(50 mL)に注ぎ、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、ヘキサン中0から1% EtOAcで溶出して、表題化合物を得た。LRMS(ESI): C₁₁H₁₃BrNに対する計算値[M+H]⁺: 238, 240(1:1), 実測値238, 240(1:1); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.66-7.63(m, 2H), 7.52-7.47(m, 2H), 3.90(m, 2H), 2.59(m, 2H), 1.88-1.79(m, 2H), 1.78-1.66(m, 2H)。

40

【 0 2 5 9 】

段階 4 : (RまたはS)-2-(4-ブロモフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジンおよび(RまたはS)-2-(4-ブロモフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン

50

アセトニトリル (10 mL) 中の 6 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリジン (1.0 g、4.2 mmol) の溶液に 0 から 4 でトリフルオロメタンスルホン酸 (3.30 g、22.0 mmol)、フッ化水素カリウム (3.94 g、50.4 mmol) およびトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (5.97 g、42.0 mmol) を連続的に添加した。得られた混合物を周囲温度で 48 時間撹拌した。次いで反応物を NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) で反応停止させ、続いて EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカ上で精製し、石油エーテル中 0 から 1% DCM で溶出して、ラセミ表題化合物を得た。次に、Chiralpak IA カラムを用いて SFC によって表題化合物を分離し、 CO_2 中 15% $i\text{-PrOH}$ で溶出して、ピーク A (I - 26) ($T_r = 4.7$ 分間) およびピーク B (I - 27) ($T_r = 5.5$ 分間) を得た。LRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}$ に対する計算値 $[M+H]^+$: 308, 310 (1:1), 実測値 308, 310 (1:1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.25 - 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.67 - 1.53 (m, 3H), 1.33 (m, 1H)。

10

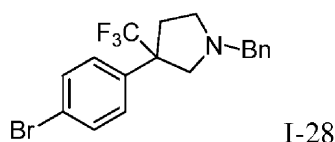
【0260】

中間体 I - 28

(R または S) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン

20

【化62】

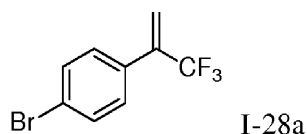


【0261】

段階 1: 1 - ブロモ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゼン

【化63】

30



【0262】

窒素下のオーブン乾燥させた丸底フラスコにメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (6.35 g、17.8 mmol) および THF (13.2 mL) を添加した。混合物を 0 に冷却し、次いでリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (trimethylsilylamide) (17.8 mL、17.8 mmol、THF 中 1M) を添加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、-78 に冷却し、1 - (4 - ブロモフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタノン (3.00 g、11.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温に 1 時間にわたり温め、次いで 1:1 氷水 / NH_4Cl 飽和水溶液に注ぐことによって反応停止させ、水層を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、所望の化合物を得た。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): ^1H NMR 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.75 (s, 1H)。

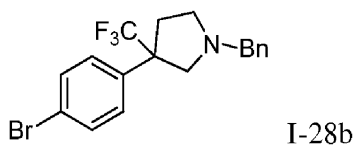
40

【0263】

段階 2: 1 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) ピロリジン

50

【化 6 4】



【 0 2 6 4】

窒素下のオープン乾燥させた丸底フラスコに、1 - ブロモ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エン - 2 - イル) ベンゼン (0 . 2 5 g 、 1 . 0 m m o l) 、 N - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル) メチル) メタンアミン (0 . 5 1 m L 、 2 . 0 m m o l) および D C M (5 m L) を添加した。混合物を 0 に冷却し、次いでトリフルオロ酢酸 (7 . 7 μ L 、 0 . 1 0 m m o l) を添加した。反応混合物を攪拌し、3 時間にわたり室温に温め、Na H C O ₃ 飽和水溶液 (2 0 m L) で反応停止させた。水層を E t O A c (× 3) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、所望の化合物を得た。¹ H N M R (6 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 4 5 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 , (m , 4 H) , 7 . 2 1 (m , 3 H) , 3 . 6 6 (m , 2 H) , 3 . 1 8 (m , 1 H) , 2 . 7 7 (m , 1 H) , 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 3 7 (m , 1 H) , 1 . 2 5 (m , 1 H) , 0 . 8 5 (m , 1 H) 。

10

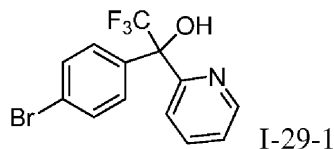
【 0 2 6 5】

中間体 I - 2 9 - 1

20

1 - (4 - ブロモフェニル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール

【化 6 5】



【 0 2 6 6】

窒素下のオープン乾燥させた丸底フラスコに (4 - ブロモフェニル) (ピリジン - 2 - イル) メタノン (1 . 0 0 g 、 3 . 8 2 m m o l) および T H F (5 . 2 m L) を入れた。溶液を 0 に冷却し、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン (2 . 8 2 m L 、 1 9 . 1 m m o l) を添加し、続いてフッ化テトラブチルアンモニウム (4 . 8 m L 、 4 . 8 m m o l 、 T H F 中 1 M) をゆっくりと滴下により (発熱) 添加した。反応混合物を攪拌し、室温に一晩温めた。反応物を Na H C O ₃ 飽和水溶液で反応停止させ、E t O A c で希釈し、層を分離し、水層を E t O A c (× 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーによって、得られた油状物質を精製し、5 から 5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出して、表題化合物を得た。¹ H N M R (C D C l ₃ , 5 0 0 M H z) : 8 . 5 9 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (t d , J = 7 . 8 , 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 4 (m , 5 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 0 0 (b r s , 1 H) 。

30

40

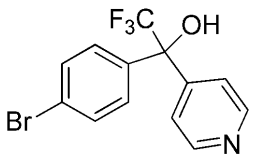
【 0 2 6 7】

上記で中間体 I - 2 9 - 1 に対して概説したものと類似の方法に従い、表 7 の次の中間体を合成した。

【 0 2 6 8】

表 7

【表 9】

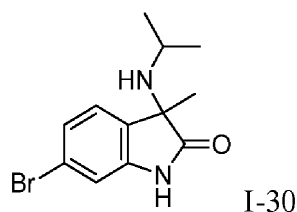
I-29-2		1-(4-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(ピリジン-4-イル)エタノール	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 8.45 (br s, 1H), 7.53–7.38 (m, 6H), 7.36–7.31 (m, 2H).
--------	---	---	---

【0269】

中間体 I - 30

6 - ブロモ - 3 - (イソプロピルアミノ) - 3 - メチルインドリン - 2 - オン

【化 6 6】



【0270】

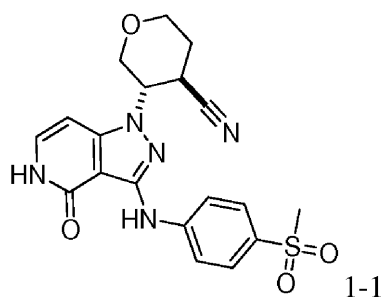
EtOH (5 mL) 中の 6 - ブロモインドール - 2 , 3 - ジオン (1 . 0 0 g 、 4 . 4 2 mmol) およびプロパン - 2 - アミン (0 . 3 9 2 g 、 6 . 6 4 mmol) の溶液をマイクロ波中で 130 で 1 時間加熱した。反応物を真空濃縮し、過剰 EtOH をトルエンと共沸させ、続いてイミン中間体をジエチルエーテルからトリタレートして (trit arated) 、固形物を得た。イミン中間体を 0 でジエチルエーテル (15 mL) 中で吸収させ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0 . 6 8 mL 、 5 . 4 mmol) を添加し、反応物を 15 分間撹拌した。次いで MeMgBr (1 . 8 mL 、 5 . 4 mmol 、 THF 中 3 M) を添加し、反応物を徐々に周囲温度まで温めた。 NH_4Cl 飽和水溶液で反応を停止させ、 EtOAc および NaHCO_3 飽和水溶液で希釈し、有機物を分離し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中 0 から 50 % EtOAc で、続いて DCM 中 0 から 20 % MeOH で溶出して、固形物として表題化合物を得た。LRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}$ に対する計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$: 283 , 285 (1 : 1) , 実測値 283 , 285 (1 : 1) ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz DMSO - d_6) : 10 . 42 (s , 1 H) , 7 . 20 (m , (2 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 2 . 39 (m , 1 H) , 1 . 20 (s , 3 H) , 1 . 0 (d , 1 H) , 0 . 65 (d , 6 H) 。

【0271】

[実施例 1 - 1]

(3 S , 4 R) - 3 - (3 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

【化 6 7】



【0272】

10

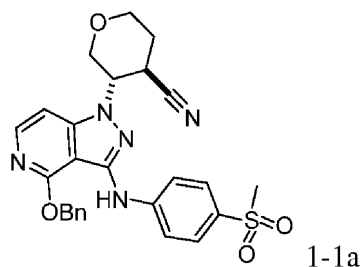
20

30

40

50

段階 1 : (3 S , 4 R) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル
【化 6 8】



10

【 0 2 7 3 】

脱気した密封マイクロ波バイアル中の (3 S , 4 R) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル (中間体 3 A) (40 . 0 m g 、 0 . 114 m m o l) 、 1 - ブロモ - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼン (53 . 8 m g 、 0 . 229 m m o l) 、 Pd_2dba_3 (26 m g 、 0 . 029 m m o l) 、 第三リン酸カリウム (48 . 6 m g 、 0 . 229 m m o l) 、 2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラメチル - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル (41 m g 、 0 . 086 m m o l) に t - アミルアルコール (1 . 53 m L) を添加し、反応物を 75
に 18 時間加熱した。次いで反応物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中 5 から 60 % E t O A c で溶出して、固形物として所望の生成物、 1 - 1 a を得た。LRMS (ESI) $C_{26}H_{26}N_5O_4S$ に対する計算値 [M + H] ⁺ : 504 , 実測値 504。

20

【 0 2 7 4 】

段階 2 : (3 S , 4 R) - 3 - (3 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキシ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

1 - 1 a (71 m g 、 0 . 14 m m o l) および Pd/C (15 m g 、 10 w t . % Pd) に酢酸エチル (0 . 71 m L) を添加し、反応物を排気し、水素ガス (1 気圧) で埋め戻した。次いで反応物を 25 で一晩攪拌し、CE L I T E (登録商標) を通じてろ過し、真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、DCM 中 1 から 6 % メタノールで溶出して、固形物 1 - 1 を得た。LRMS (ESI) $C_{19}H_{20}N_5O_4S$ に対する計算値 [M + H] ⁺ : 414 , 実測値 414。 ¹H NMR (600 M H z , DMSO - d6) : 11 . 23 (s , 1 H) , 8 . 71 (s , 1 H) , 7 . 89 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 79 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 29 (m , 1 H) , 6 . 78 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 4 . 92 (d t , J = 10 . 7 , 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 00 (d d , J = 11 . 4 , 4 . 7 H z , 1 H) , 3 . 96 (d d , J = 7 . 7 , 4 . 0 H z , 1 H) , 3 . 75 (d t , J = 11 . 4 , 3 . 7 H z , 1 H) , 3 . 70 (t , J = 10 . 8 H z , 1 H) , 3 . 50 (t , J = 11 . 8 H z , 1 H) , 3 . 14 (s , 3 H) , 2 . 20 (d , J = 12 . 1 H z , 1 H) , 2 . 05 (a p p . d q , J = 12 . 6 , 4 . 5 H z , 1 H) 。

30

40

【 0 2 7 5 】

実施例 1 - 1 に対して上記で概説される一般的手順を用いて同様に表 8 で概説される次の実施例を調製した。選択ケースにおいて、あるいは、代わりに K O A c 塩基、2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 1 , 1 ' - ビフェニル配位子、個々のホスフィンおよびパラジウム源の代わりに [(2 - ジ - t e r t - ブチルホスフィノ - 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 (I I) メタンスルホナート (t - B u X P h o s P d G 3) プレ触媒、および 2 - プロパノールの代わりに t - アミ

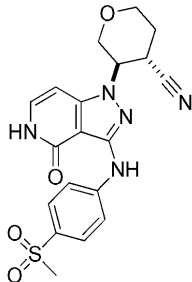
50

ルアルコールまたはDMFを利用するために、一般的手順を改変した。さらに、ある一定の例において、70から90の間でクロスカップリングを行い得る。選択ケースにおいて、あるいは水素化分解反応をMeOHまたはTHF中で、または上記溶媒の何れかとともに適切な補助溶媒を用いて行って、出発物質の溶解を促した。

【0276】

表8

【表10】

実施例	構造	化合物名	LRMS
1-2		(3R,4S)-3-((4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₂₀ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 414, 実測値 414.

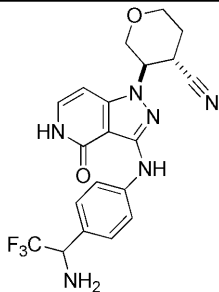
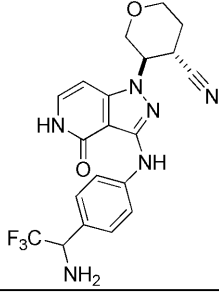
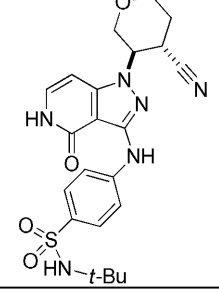
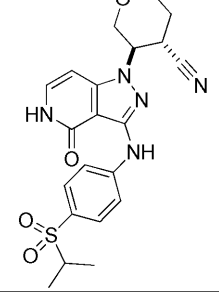
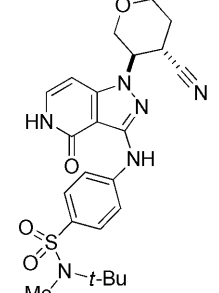
1-3		(3R,4S)-3-(4-オキソ-3-(フェニルアミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₈ H ₁₈ N ₅ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 336, 実測値 336.
1-4		(3R,4S)-3-(3-((2-メチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₁ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 441, 実測値 441.
1-5		(3R,4S)-3-(3-((2-(tert-ブチル)-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 483, 実測値 483.
1-6		4-(((1-((3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N,N-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₃ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 443, 実測値 443.
1-7		(3R,4S)-3-(3-((1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₄ SF ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 509, 実測値 509.

10

20

30

40

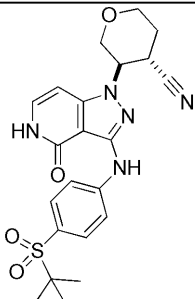
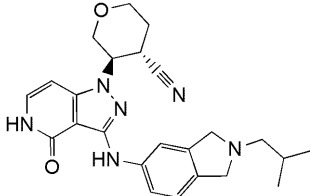
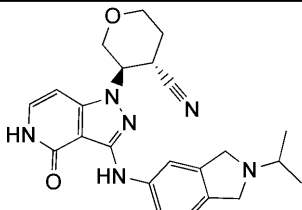
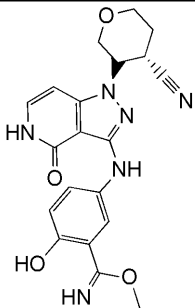
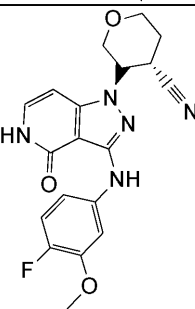
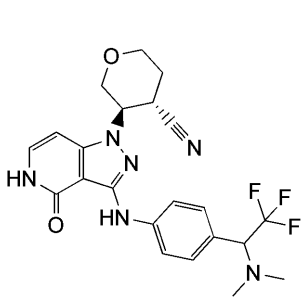
1-8		(3R,4S)-3-(3-((4-((R または S)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-11A から)	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ F ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 433, 実測値 433.
1-9		(3R,4S)-3-(3-((4-((S または R)-1-アミノ-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-11B から)	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ F ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 433, 実測値 433.
1-10		N-(tert-ブチル)-4-((1-((3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₇ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 471, 実測値 471.
1-11		(3R,4S)-3-(3-((4-(イソプロピルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₄ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 442, 実測値 442.
1-12		N-(tert-ブチル)-4-((1-((3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₉ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 485, 実測値 485.

10

20

30

40

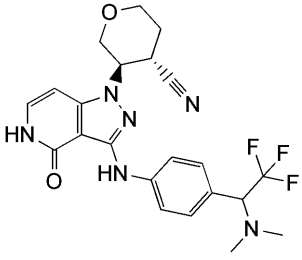
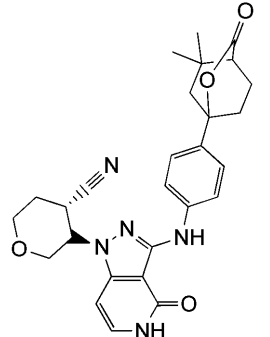
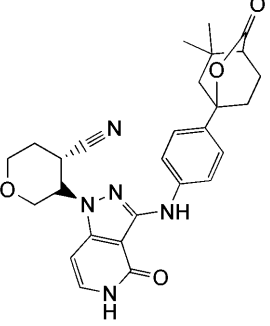
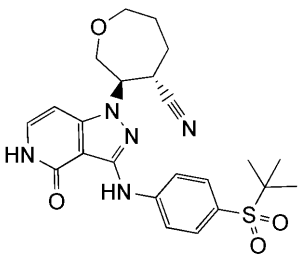
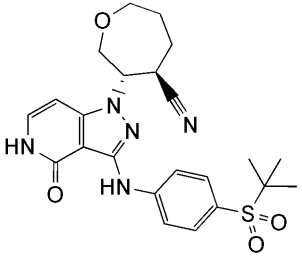
1-13		(3R,4S)-3-(3-((4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₆ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 456, 実測値 454.
1-14		(3R,4S)-3-(3-({2-(2-メチルプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 433, 実測値 433.
1-15		(3R,4S)-3-(3-({2-(1-メチルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 419, 実測値 419.
1-16		メチル 5-((1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゼンカルボキシイミドアート(I-17 から)	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₁ N ₆ O ₄ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 409, 実測値 409.
1-17		(3R,4S)-3-{3-[(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ F に対する計算値 [M+H] ⁺ : 384, 実測値 384.
1-18		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (CHIRACEL (登録商標) OJ-H、CO ₂ 中 15%MeOH を用いて、遊離ピリドンとして SFC ピーク 1 を分離、Tr=6.1 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ N ₆ O ₂ F ₃ Na に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 461, 実測値 483.

10

20

30

40

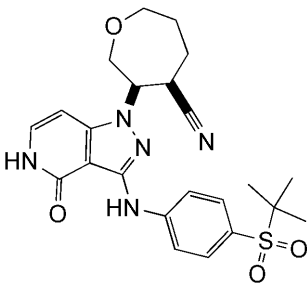
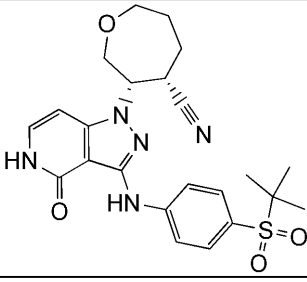
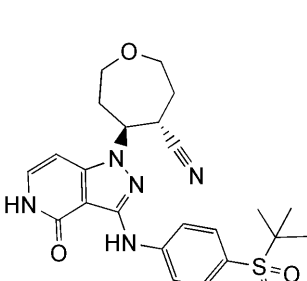
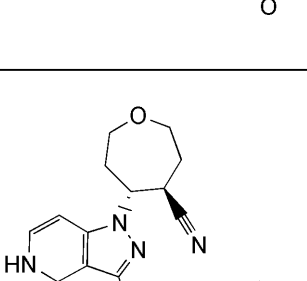
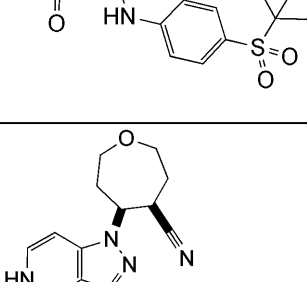
1-19		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (CHIRALCEL (登録商標) OJ-H、CO ₂ 中 15%MeOH を用いて、遊離ピリドンとして SFC ピーク 2 を分離、Tr=7.2 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ N ₆ O ₂ F ₃ Na に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 461, 実測値 483.
1-20		(3R,4S)-3-(3-{[4-(5,5-ジメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (OBn 中間体における SFC ピーク 1 由来、CHIRALPAK (登録商標) AS-H、0.25%DMEA 入り CO ₂ 中 35%MeOH、Tr=3.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₄ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 488, 実測値 488.
1-21		(3R,4S)-3-(3-{[4-(5,5-ジメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (OBn 中間体における SFC ピーク 2 由来、CHIRALPAK (登録商標) AS-H、0.25%DMEA 入り CO ₂ 中 35%MeOH、Tr=4.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₇ H ₃₀ N ₅ O ₄ [M+H] ⁺ : 488, 実測値 488.
1-22		(3R,4S または 3S,4R)-3-(3-{[4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル ラセミ I-5 由来、CHIRALPAC (登録商標) IC-3、ヘキサン (+0.1%TEA):EtOH=1:1 を用いたラセミトランス異性体ピリドンの HPLC 分離のピーク 1、Tr=3.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-23		(3S,4R または 3R,4S)-3-(3-{[4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル ラセミ I-5 由来、CHIRAPAK (登録商標) IC-3、ヘキサン (+0.1%TEA):EtOH=1:1 を用いたラセミトランス異性体ピリドンの HPLC 分離のピーク 2、Tr=5.9 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.

10

20

30

40

1-24		(3R,4R または 3S,4S)-3-(3-([4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (I-6A 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-25		(3S,4S または 3R,4R)-3-(3-([4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (I-6B 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-26		(4S,5S または 4R,5R)-5-(3-([4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (ラセミ I-8 由来、ヘキサン (0.1%TEA)および EtOH=1:1 とともに CHIRALPAK(登録商標)IC-3 を用いた HPLC からのピーク 1、遊離ピリドンにおいて Tr=3.2 分間)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-27		(4R,5R または 4S,5S)-5-(3-([4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (ラセミ I-8 由来、ヘキサン (0.1%TEA)および EtOH=1:1 とともに CHIRALPAK(登録商標)IC-3 を用いた HPLC からのピーク 2、遊離ピリドンにおいて Tr=5.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-28		(4R,5S または 4S,5R)-5-(3-([4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (I-7A 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.

10

20

30

40

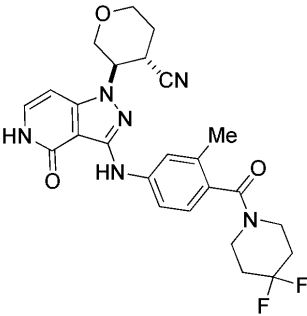
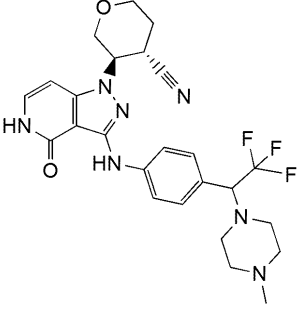
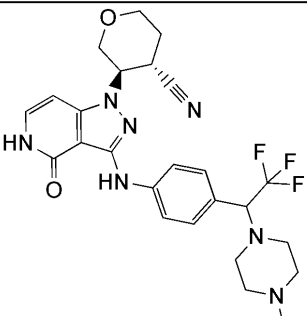
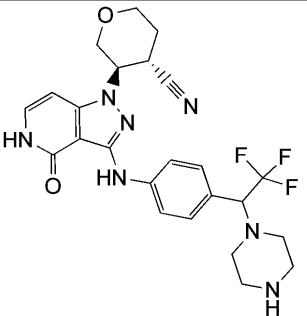
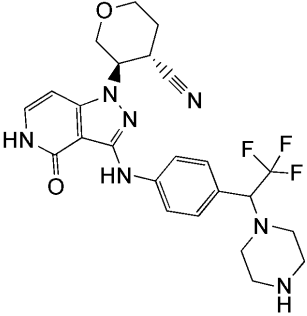
1-29		(4S,5R または 4R,5S)-5-(3-{[4-(tert-ブチルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)オキセパン-4-カルボニトリル (I-7B 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.
1-30		(3R,4S)-3-{3-[(2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ F に対する計算値 [M+H] ⁺ : 355, 実測値 355.
1-31		(3R,4S)-3-{3-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₇ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 361, 実測値 361.
1-32		(3R,4S)-3-{3-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ F に対する計算値 [M+H] ⁺ : 379, 実測値 379.
1-33		(3R,4S)-3-(4-オキソ-3-(((S または R)-1,1,1-トリフルオロ-2-メトキシプロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-19-2A 由来)	LCMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₅ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 462, 実測値 462.
1-34		(3R,4S)-3-(3-(((R または S)-2,3-ジメチル-1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-5-イル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-12-4A 由来)	LCMS (ESI) C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 455, 実測値 455.

10

20

30

40

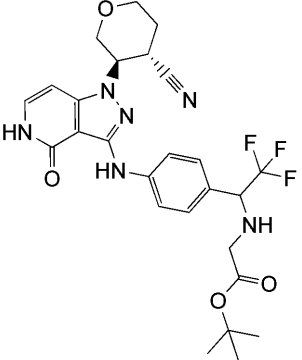
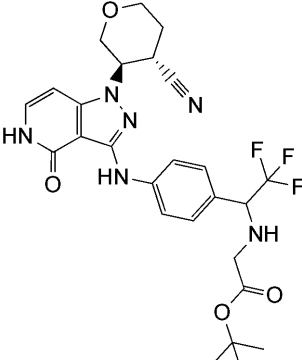
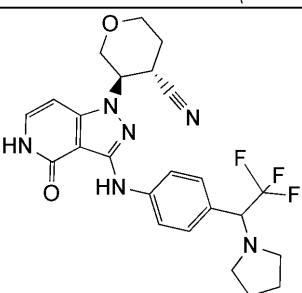
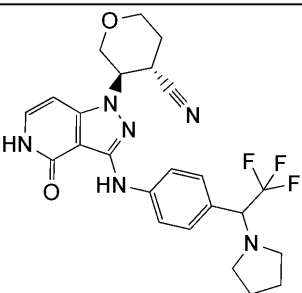
1-35		(3R,4S)-3-(3-((4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルフェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LCMS (ESI) C ₂₅ H ₂₇ F ₂ N ₆ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 497, 実測値 497.
1-36		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-6 から。SFC を介したピーク A 由来、Lux-2、CO ₂ 中 40%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=7.1 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₇ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 516, 実測値 516.
1-37		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-6 から。SFC を介したピーク B 由来、Lux-2、CO ₂ 中 40%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=11.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₇ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 516, 実測値 516.
1-38		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピペラジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-7 から。SFC を介したピーク A 由来、AD-H、CO ₂ 中 30%2-プロパノール +0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=4.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₇ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 502, 実測値 502.
1-39		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピペラジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-7 から。SFC を介したピーク B 由来、AD-H、CO ₂ 中 30%2-プロパノール +0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=11.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₇ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 502, 実測値 502.

10

20

30

40

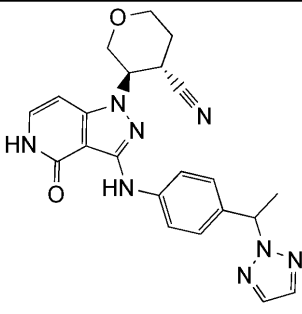
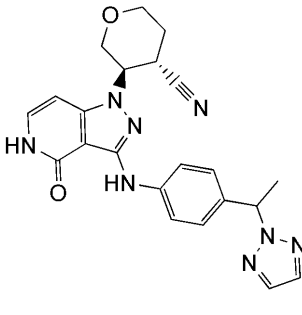
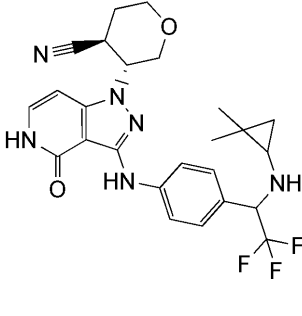
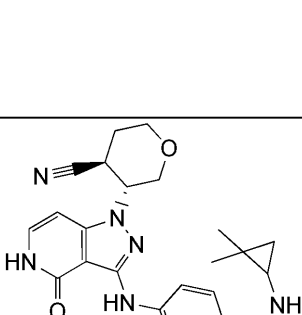
		て Tr=7.6 分)	
1-40		tert-ブチル N-{(1R または 1S)-1-[4-({1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロエチル}グリシナート (ラセミ I-21-8 から。SFC を介したピーク A 由来、AD-H、CO ₂ 中 30%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=5.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₆ O ₄ Na に対する計算値[M+Na] ⁺ : 569, 実測値 569.
1-41		tert-ブチル N-{(1S または 1R)-1-[4-({1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)フェニル]-2,2,2-トリフルオロエチル}グリシナート (ラセミ I-21-8 から。SFC を介したピーク B 由来、AD-H、CO ₂ 中 30%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=6.4 分)	LRMS (ESI) C ₂₆ H ₂₉ F ₃ N ₆ O ₄ Na に対する計算値[M+Na] ⁺ : 569, 実測値 569.
1-42		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-2 から。(SFC を介したピーク A 由来、IB、CO ₂ 中 25%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=4.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値[M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.
1-43		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ピロリジン-1-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-2 から。(SFC を介したピーク B 由来、IB、CO ₂ 中 25%MeOH+0.25%DMEA、OBn 中間体において Tr=4.8 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値[M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.

10

20

30

40

1-44		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S)または1R)-1-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)エチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-25 から。(SFC を介したピーク A 由来、OJ-H、CO ₂ 中 30%MeOH、OBn 中間体において Tr=7.4 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ N ₈ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 431, 実測値 431.
1-45		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R)または1S)-1-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)エチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-25 から。(SFC を介したピーク B 由来、OJ-H、CO ₂ 中 30%MeOH、OBn 中間体において Tr=9.2 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ N ₈ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 431, 実測値 431.
1-46		(3R,4S)-3-{3-[(4S)または4R-{1S)または1R-[(2,2-ジメチルシクロプロピル)アミノ]-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル}アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-9 から。HPLC を介したジアステレオマーピーク A 由来、フェニル-ヘキシル、65 から 85%ACN、OBn 中間体において Tr=15.2 分、次いで、ピーク 1 SFC、AD-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=4.3 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-47		(3R,4S)-3-{3-[(4S)または4R-{1S)または1R-[(2,2-ジメチルシクロプロピル)アミノ]-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル}アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-9 から。HPLC を介したジアステレオマーピーク A 由来、フェニル-ヘキシル、65 から 85%ACN、OBn 中間体において Tr=15.2 分、次いでピーク 2 SFC、AD-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=6.0 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.

10

20

30

40

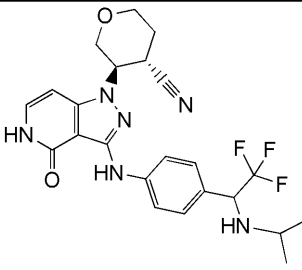
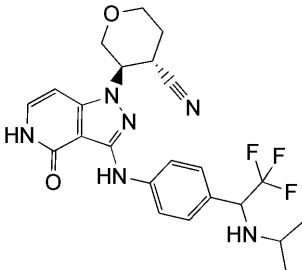
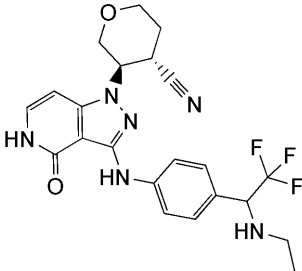
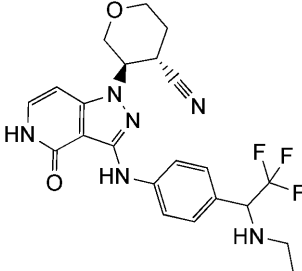
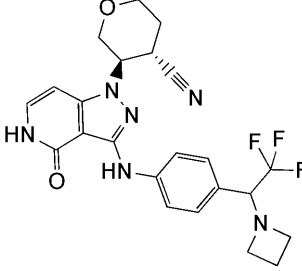
1-48		(3R,4S)-3-{3-[(4S または 4R-{1S または 1R-[(2,2-ジメチルシクロプロピル)アミノ]-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-9 から。HPLC を介したジアステレオマーピーク B 由来、フェニル-ヘキシル、65 から 85%ACN、OBn 中間体において Tr=16.5 分、次いで、ピーク 1 SFC、AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=3.9 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-49		(3R,4S)-3-{3-[(4S または 4R-{1S または 1R-[(2,2-ジメチルシクロプロピル)アミノ]-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-9 から。HPLC を介したジアステレオマーピーク B 由来、フェニル-ヘキシル、65 から 85%ACN、OBn 中間体において Tr=16.5 分、次いで、ピーク 2 SFC、AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=6.3 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-50		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-1 から。SFC を介したピーク A 由来、Lux-4、CO ₂ 中 25%EtOH、OBn 中間体において Tr=5.3 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 489, 実測値 489.
1-51		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-(tert-ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-1 から。SFC を介したピーク B 由来、Lux-4、CO ₂ 中 25%MeOH、OBn 中間体において Tr=5.8 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 489, 実測値 489.

10

20

30

40

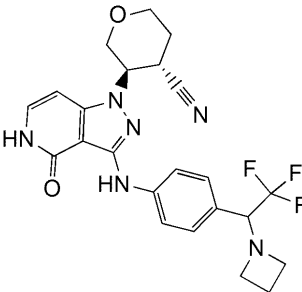
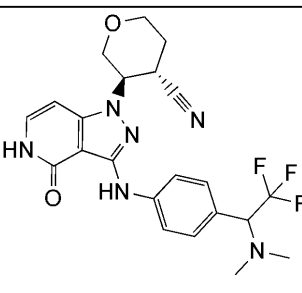
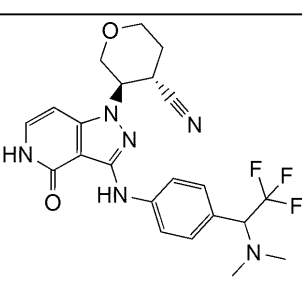
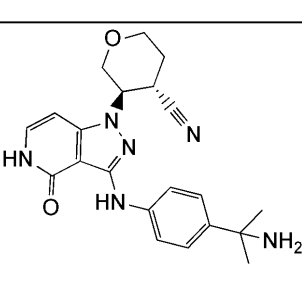
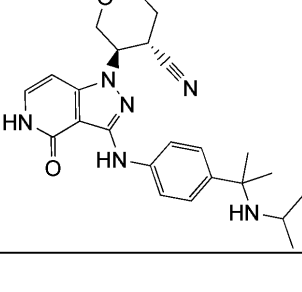
1-52		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-((1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-3 から。SFC を介したピーク A 由来、AS-H、CO ₂ 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=4.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 475, 実測値 475.
1-53		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-((1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-3 から。SFC を介したピーク B 由来、AS-H、CO ₂ 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=6.1 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 475, 実測値 475.
1-54		(3R,4S)-3-[3-((4-[(1R または 1S)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-5 から。SFC を介したピーク A 由来、AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=3.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 461, 実測値 461.
1-55		(3R,4S)-3-[3-((4-[(1S または 1R)-1-(エチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-5 から。SFC を介したピーク B 由来、AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=5.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 461, 実測値 461.
1-56		(3R,4S)-3-[3-((4-[(1R または 1S)-1-アゼチジン-1-イル-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-4 から。SFC を介したピーク A 由来、AS-D、CO ₂ 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=7.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 473, 実測値 473.

10

20

30

40

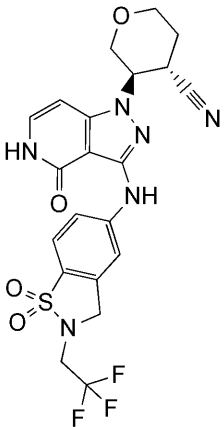
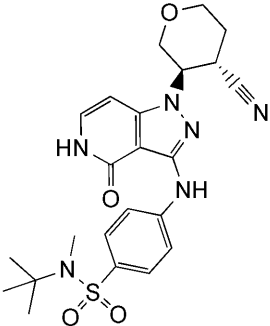
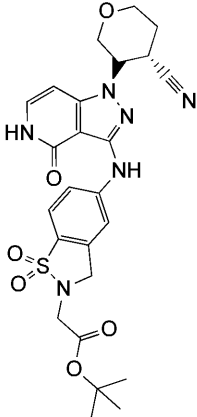
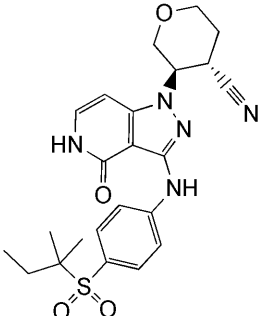
1-57		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-アゼチジン-1-イル-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-4 から。SFC を介したピーク B 由来、AS-D、CO ₂ 中 15%MeOH+0.25%DMEA、ピリドン最終化合物において Tr=8.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 473, 実測値 473.
1-58		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-10 から。SFC を介したピーク A 由来、OJ-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=4.2 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 461, 実測値 461.
1-59		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-(ジメチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-10 から。SFC を介したピーク B 由来、OJ-H、CO ₂ 中 20%MeOH、ピリドン最終化合物において Tr=4.8 分)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 461, 実測値 461.
1-60		(3R,4S)-3-(3-({4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₅ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 393, 実測値 393.
1-61		(3R,4S)-3-{3-[(4-{1-メチル-1-[(1-メチルエチル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂ Na に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 457, 実測値 457.

10

20

30

40

1-62		(3R,4S)-3-(3-([1,1-ジオキシド-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-5-イル]アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₀ FN ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 509, 実測値 509.
1-63		N-tert-ブチル-4-({1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N-メチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₉ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 485, 実測値 485.
1-64		tert-ブチル[5-({1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾール-2(3H)-イル]アセタート	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₉ N ₆ O ₆ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 541, 実測値 541.
1-65		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1,1-ジメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₈ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 470, 実測値 470.

10

20

30

40

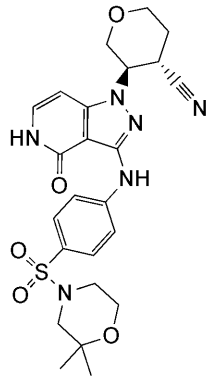
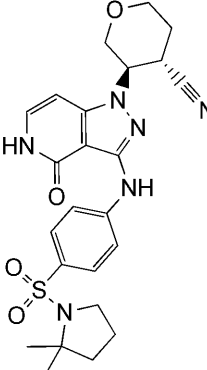
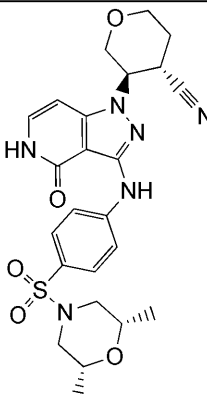
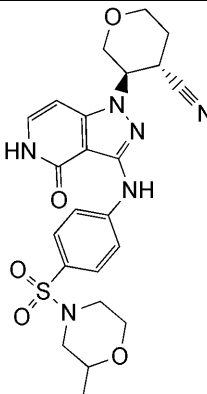
1-66		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1,1,2-トリメチルプロピル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₃₀ N ₅ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 484, 実測値 484.
1-67		5-({1-[(3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル}アミノ)-N,N-ジメチルピリジン-2-スルホンアミド	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₂₂ N ₇ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 444, 実測値 444.
1-68		(3R,4S)-3-{3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₀ H ₂₂ N ₅ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 364, 実測値 364.
1-69		(3R,4S)-3-(3-{[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₃ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 455, 実測値 455.
1-70		(3R,4S)-3-[3-({4-[(3-メチルアゼチジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 469, 実測値 469.

10

20

30

40

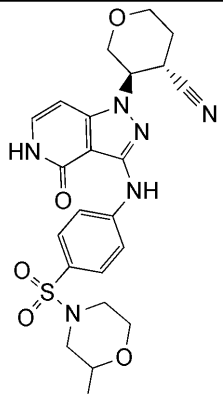
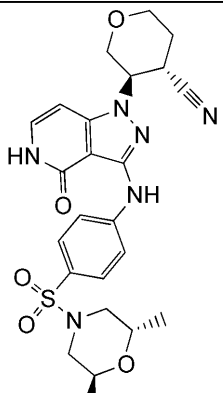
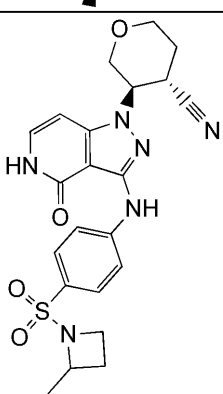
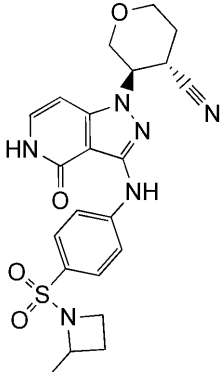
1-71		(3R,4S)-3-[3-({4-[(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₅ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 513, 実測値 513.
1-72		(3R,4S)-3-[3-({4-[(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)スルホニル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 497, 実測値 497.
1-73		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(シス)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₅ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 513, 実測値 513.
1-74		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(2S または 2R)-2-メチルモルホリン-4-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-24-3A 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O ₅ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 499, 実測値 499.

10

20

30

40

1-75		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(2R または 2S)-2-メチルモルホリン-4-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-24-3B 由来)	LRMS (ESI) C ₂₃ H ₂₇ N ₆ O ₅ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 499, 実測値 499.
1-76		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(トランス)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₉ N ₆ O ₅ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 513, 実測値 513.
1-77		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(2R または 2S)-2-メチルアゼチジン-1-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-24-2A 由来)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 469, 実測値 469.
1-78		(3R,4S)-3-{3-[(4-{[(2S または 2R)-2-メチルアゼチジン-1-イル]スルホニル}フェニル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-24-2B 由来)	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₅ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 469, 実測値 469.

10

20

30

40

1-79		N-(tert-ブチル)-4-((1-((3R,4S)-4-シアノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)アミノ)-N-エチルベンゼンスルホンアミド	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₃₁ N ₆ O ₄ S に対する計算値 [M+H] ⁺ : 499, 実測値 499.
1-80		(3R,4S)-3-[3-((4-((1Sまたは1R)-1-(シクロプロピルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-11 から。 (SFC)を介したピーク A 由来: AS-H、CO ₂ 中 25%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=4.1 分)	LRMS (ESI) C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 473, 実測値 473.
1-81		(3R,4S)-3-[3-((4-((1Rまたは1S)-1-(シクロプロピルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-11 から。(SFC)を介したピーク B 由来、AS-H、CO ₂ 中 25%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=7.3 分)	LRMS (ESI) C ₃₀ H ₃₀ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 473, 実測値 473.
1-82		(3R,4S)-3-[3-((4-((1Sまたは1R)-1-((2,2-ジメチルプロピル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-12 から。(SFC)を介したピーク A 由来:AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=2.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₆ O ₂ Na に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 525, 実測値 525.
1-83		(3R,4S)-3-[3-((4-((1Rまたは1S)-1-((2,2-ジメチルプロピル)アミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル}フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-12 から。(SFC)を介したピーク B 由来:AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=4.8 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₆ O ₂ Na に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 525, 実測値 525.

10

20

30

40

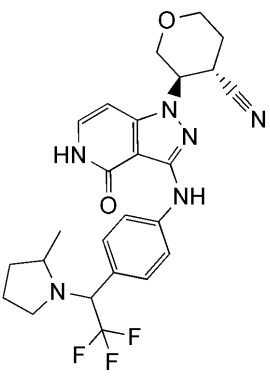
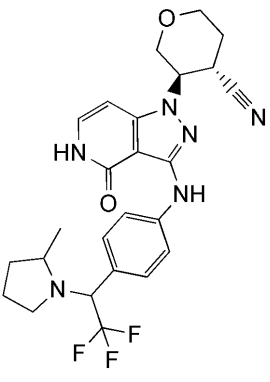
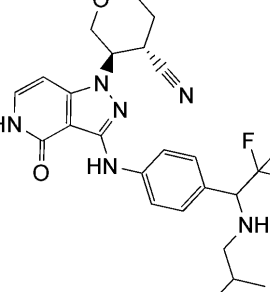
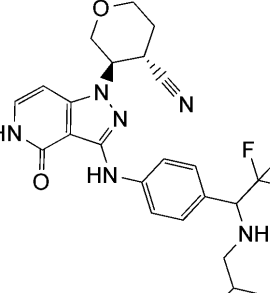
1-84		(3R,4S)-3-[3-[(4-[(1S または 1R)-1-(シクロペンチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-13 から。(SFC を介したピーク A 由来: AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=4.8 分))	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-85		(3R,4S)-3-[3-[(4-[(1R または 1S)-1-(シクロペンチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-13 から。(SFC を介したピーク B 由来: AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=6.6 分))	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-86		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2S または 2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-14 から。SFC を介したジアステレオマーピーク A 由来:Lux-4、CO ₂ 中 30%MeOH、Tr=5.1 分、次いで SFC を介したピーク 1:OJ-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=4.2 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-87		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2R または 2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-14 から。SFC を介したジアステレオマーピーク A 由来:Lux-4、CO ₂ 中 30%MeOH、Tr=5.1 分、次いで SFC を介したピーク 2、OJ-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=4.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.

10

20

30

40

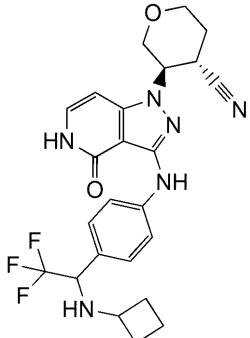
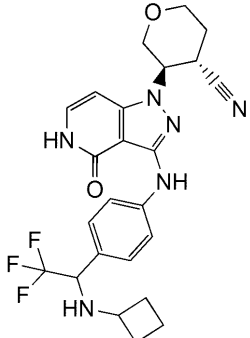
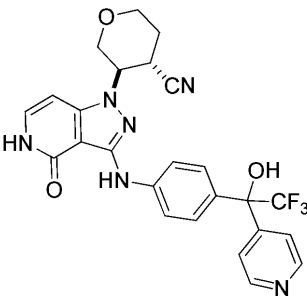
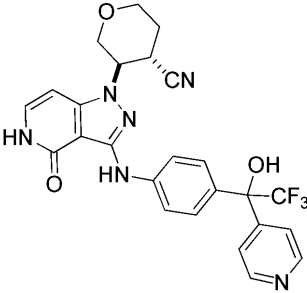
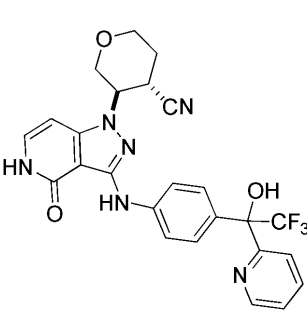
1-88		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2S または 2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-14 から。SFC を介したジアステレオマーピーク B 由来、Lux-4、CO ₂ 中 30%MeOH、Tr=5.6 分、次いで SFC を介したピーク 1、Lux-2、CO ₂ 中 25%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=8.5 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-89		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2R または 2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-14 から。SFC を介したジアステレオマーピーク B 由来、Lux-4、CO ₂ 中 30%MeOH、Tr=5.6 分、次いで SFC を介したピーク 2、Lux-2、CO ₂ 中 25%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=9.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 501, 実測値 501.
1-90		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2-メチルプロピル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-16 から。(SFC を介したピーク A 由来:AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=3.2 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 489, 実測値 489.
1-91		(3R,4S)-3-{4-オキソ-3-[(4-{(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-[(2-メチルプロピル)アミノ]エチル}フェニル)アミノ]-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-15 から。(SFC を介したピーク B 由来:AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=5.9 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 489, 実測値 489.

10

20

30

40

1-92		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1S または 1R)-1-(シクロブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-15 から。(SFC を介したピーク A 由来:AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=4.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.
1-93		(3R,4S)-3-[3-({4-[(1R または 1S)-1-(cyclo ブチルアミノ)-2,2,2-トリフルオロエチル]フェニル}アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (ラセミ I-21-15 から。(SFC を介したピーク B 由来: AS-H、CO ₂ 中 20%MeOH(0.25%DEA 入り)、遊離ピリドンにおいて Tr=7.6 分)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.
1-94		(3R,4S)-3-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(ピリジン-4-イル)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (SFC ピーク 1 から、Chiralpak IC:CO ₂ 中 35%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=3.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₆ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 511, 実測値 511.
1-95		(3R,4S)-3-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(ピリジン-4-イル)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (SFC ピーク 2 から、Chiralpak IC:CO ₂ 中 35%MeOH、遊離ピリドンにおいて Tr=5.0 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₆ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 511, 実測値 511.
1-96		(3R,4S)-3-(4-オキソ-3-((4-((S または R)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)フェニル)アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (SFC ピーク 1 から、Chiralpak OJ-H:CO ₂ 中 40%MeOH+0.25%DMEA、遊離ピリドンにおいて Tr=2.7 分)	LRMS (ESI) C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₆ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 511, 実測値 511.

10

20

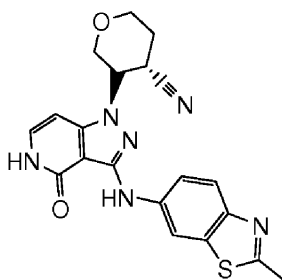
30

40

40

50

【化 6 9】



【 0 2 7 8 】

(3R, 4S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル (52 mg, 0.20 mmol)、6 - ブロモ - 2 - メチルベンゾ [d] チアゾール (50.2 mg, 0.220 mmol)、Pd₂ (dba)₃ (22 mg, 0.024 mmol)、t - Bu - XPhos (20 mg, 0.048 mmol) および酢酸カリウム (39.3 mg, 0.400 mmol) をマイクロ波バイアルに添加し、続いて 2 - プロパノール (2.50 mL) を添加した。バイアルを密封し、連続的排気 / アルゴン埋め戻し (×3) により脱気した。得られた混合物を 85 ° で 18 時間攪拌し、次いで周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣を DMSO (2.50 mL) に吸収させ、ろ過し、得られた溶液を逆相 HPLC (0.1% TFA 調整剤入りの水中 5 から 50% アセトニトリル) によって直接精製した。純粋な生成物を含む分画を凍結および凍結乾燥して、固形物として TFA 塩として表題化合物を得た。LRMS (ESI) C₂₀H₁₉N₆O₂S に対する計算値 [M + H]⁺: 407, 実測値 407。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆): 11.24 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.9, 7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.93 (dt, J = 4.5, 10.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.83 (dt, J = 11.8 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.09 (dq, J = 4.7, 12.6 Hz, 1H)。

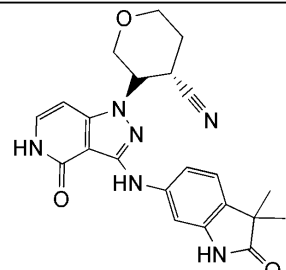
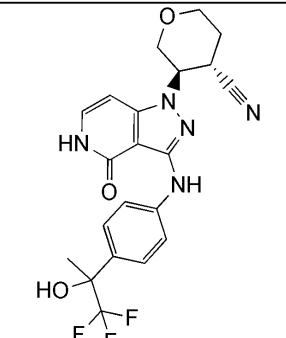
【 0 2 7 9 】

実施例 2 - 1 に対して上記で概説される一般的手順を用いて同様に表 9 で概説される次の実施例を調製した。選択ケースにおいて、あるいは、代わりに KOAc 塩基、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル配位子と、個々のホスフィンおよびパラジウム源の代わりに [(2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 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) メタンサルホナート (t - BuXPhos Pd G3) プレ触媒と、2 - プロパノールの代わりに t - アミルアルコールと、を利用するために、一般的手順を改変した。さらに、ある一定の例において、70 から 85 ° の間でクロスカップリングを行い得る。

【 0 2 8 0 】

表 9

【表 1 1】

実施例	構造	化合物名	LRMS
2-2		(3R,4S)-3-{3-[(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)アミノ]-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₂₂ H ₂₃ N ₆ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 419, 実測値 419.
2-3		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-19-1A 由来)	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₅ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 448, 実測値 448.

2-4		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-メチルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-19-1B 由来)	LRMS (ESI) C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₅ O ₃ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 448, 実測値 448.
2-5		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1S または 1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-チオモルホリン-4-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-18 由来)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₂ SNa に対する計算値 [M+H] ⁺ : 541, 実測値 541.
2-6		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(1R または 1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-チオモルホリン-4-イルエチル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-21-17 由来)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₂ SNa に対する計算値 [M+Na] ⁺ : 541, 実測値 541.
2-7		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(2S または 2R)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-27 由来)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.
2-8		(3R,4S)-3-[4-オキソ-3-({4-[(2R または 2S)-2-(トリフルオロメチル)ピペリジン-2-イル]フェニル}アミノ)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (I-26 由来)	LRMS (ESI) C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₆ O ₂ に対する計算値 [M+H] ⁺ : 487, 実測値 487.

【 0 2 8 1 】

[実施例 3 - 1]

(3 R , 4 S) - 3 - (3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボニトリル

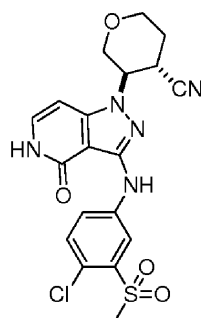
10

20

30

40

【化 70】

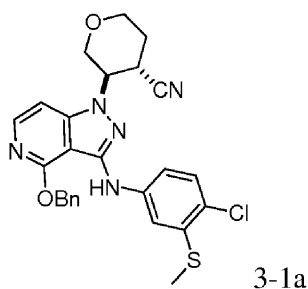


10

【0282】

段階1：(3R, 4S) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルチオ)フェニル)アミノ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル(3 - 1a)

【化 71】



3-1a

20

【0283】

脱気した密封マイクロ波バイアル中の(3R, 4S) - 3 - (3 - アミノ - 4 - (ベンジルオキシ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル(I - 3B)(0.12g、0.34mmol)、(5 - プロモ - 2 - クロロフェニル)(メチル)スルファン(90mg、0.38mmol)、Pd₂dba₃(38mg、0.041mmol)、酢酸カリウム(51mg、0.52mmol)、2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 3, 4, 5, 6 - テトラメチル - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル(35mg、0.082mmol)にプロパン - 2 - オール(3.5mL)を添加し、反応物を85℃に18時間加熱した。次いで反応物を真空濃縮し、シリカクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中50から100% EtOAcで溶出して、所望の生成物、3 - 1aを得た。LRMS (ESI) C₂₆H₂₅ClN₅O₂Sに対する計算値[M + H]⁺ : 507, 実測値507。

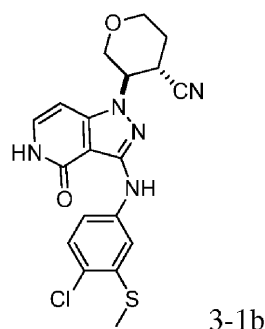
30

【0284】

段階2：(3R, 4S) - 3 - (3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルチオ)フェニル)アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル(3 - 1b)

40

【化 72】



3-1b

50

【0285】

(3R, 4S) - 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルチオ)フェニル)アミノ) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル(3 - 1a) (0.10g、0.20mmol)を1:1DCM: TFA (2mL)中で周囲温度で16時間撹拌した。次いで混合物を慎重に重炭酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、表題化合物、3 - 1bを得た。残渣をさらに精製せずに次に進めた。LRMS (ESI) $C_{19}H_{19}ClN_5O_2S$ に対する計算値 $[M + H]^+$: 416, 実測値 416。

【0286】

10

段階3: (3R, 4S) - 3 - (3 - ((4 - クロロ - 3 - (メチルスルホニル)フェニル)アミノ) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 1 - イル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - カルボニトリル

1:1DCM: EtOAc (9.6mL)中の3 - 1b (0.10g、0.24mmol)に周囲温度でm - CPBA (54mg、0.24mmol)を添加した。反応混合物を1時間撹拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で希釈し、EtOAc (×2)で抽出した。合わせた有機抽出物をチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。逆相クロマトグラフィーで残渣を精製して、化合物3 - 1を得た。LRMS (ESI) $C_{19}H_{19}ClN_5O_4S$ に対する計算値 $[M + H]^+$: 448, 実測値 448. 1H NMR (500MHz, DMSO - d₆) : 11.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H); 7.94 (m, 1H); 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.26 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 6.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 4.88 - 4.96 (m, 1H); 3.92 - 4.04 (m, 2H); 3.72 (t, J = 10.8 Hz, 1H); 3.55 - 3.63 (m, 1H); 3.33 - 3.43 (m, 4H); 2.15 - 2.25 (m, 1H); 1.97 - 2.07 (m, 1H)。

20

【0287】

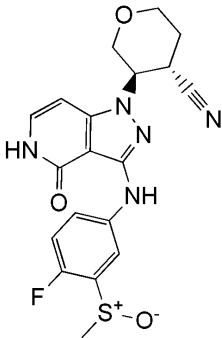
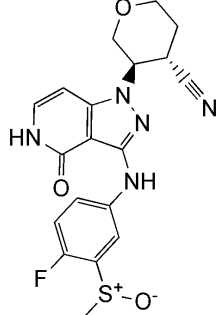
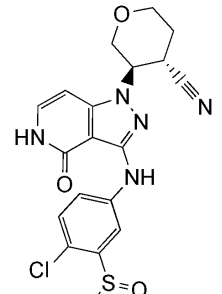
実施例3 - 1に対して上記で概説される一般的手順を用いて、硫化物のモノ酸化物を達成するために適切な量のm - CPBAを用いて、同様に表10で概説される次の実施例を調製した。

30

【0288】

表10

【表 1 2】

実施例	構造	化合物名	LRMS
3-2		(3R,4S)-3-(3-((4-フルオロ-3-((S)または R)-メチルスルフィニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (35%/65%(メタノール/CO ₂))とともに CHIRALPAK(登録商標)AD-H を用いて遊離ピリドンにおいてスルホキシドのジアステレオマー混合物の SFC 分離を介して取得、ピーク 1、Tr=3.8 分)	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₉ FN ₅ O ₃ S に 対する計算値 [M+H] ⁺ : 416, 実測 値 416.
3-3		(3R,4S)-3-(3-((4-フルオロ-3-((S)または R)-メチルスルフィニル)フェニル)アミノ)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル (35%/65%(メタノール/CO ₂))とともに CHIRALPAK(登録商標)AD-H を用いて遊離ピリドンにおいてスルホキシドのジアステレオマー混合物の SFC 分離を介して取得、ピーク 2、Tr=6.1 分)	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₉ FN ₅ O ₃ S に 対する計算値 [M+H] ⁺ : 416, 実測 値 416.
3-4		(3R,4S)-3-(3-{[4-クロロ-3-((S)および R)メチルスルフィニル)フェニル]アミノ}-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル	LRMS (ESI) C ₁₉ H ₁₉ ClN ₅ O ₃ S に 対する計算値 [M+H] ⁺ : 432, 実測 値 432.

【 0 2 8 9 】

生物学的アッセイ

J a k 生化学 H T R F アッセイプロトコール

H T R F 方式生化学アッセイにおいて、各酵素に対して組み換え精製 G S T タグ付加触媒ドメインを用いて、化合物の、J A K 1、J A K 2、J A K 3、および T Y K 2 活性阻害能を測定した (I n v i t r o g e n J A K 1 # M 4 2 9 0、J A K 2 # M 4 2 9 0、J A K 3 # M 4 2 9 0、T Y K 2 # M 4 2 9 0)。この反応は、共通ペプチド基質、L C B - E Q E D E P E G D Y F E W L W - N H 2 (社内)を用いた。基本的アッセイプロトコールは次のとおりである：第一に、L a b c y t e E c h o 5 5 5 アコースティック分注装置 (a c o u s t i c d i s p e n s e r) を用いて、2 5 0 n L の D M S O 中希釈化合物を乾燥 3 8 4 - ウェル黒色プレート (G r e i n e r # 7 8 1 0 7 6) のウェルに分注した。続く試薬添加は、A g i l e n t B r a v o を使用した。次に、1 X アッセイ緩衝液 (I n v i t r o g e n キナーゼ緩衝液 # P V 3 1 8 9、2 m M D T T、0 . 0 5 % B S A) 中の 1 8 μ L の 1 . 1 1 X 酵素および 1 . 1 1 X 基質をウェルに添加し、振盪し、次いで室温で 3 0 分間予備温置して、化合物結合を平衡化した。平衡化後、2 μ L の 1 X アッセイ緩衝液中の 1 0 X A T P を添加して、キナーゼ反応を開始させ、プレートを振盪し、次いで室温で 1 2 0 分間温置した。温置終了時に、2 0 μ L の 2 X 停止緩衝液 (ストレプトアビジン - D y l i g h t 6 5 0 (T h e r m o # 8 4 5 4 7 B / 1 0 0 m L)、E u - タグ付加 p Y 2 0 抗体 (P e r k i n E l m e r # A D 0 0 6 7)、E D T A、H E P E S および T r i t o n) を添加して、反応を停止させた。プレートを振盪し、遠心し、次いで室温で 6 0 分間温置し、次いで P e r k i n E l m

10

20

30

40

50

er Envision ($\lambda_{ex} = 337 \text{ nm}$ 、 $\lambda_{em} = 665$ および 615 nm 、T R F 遅延時間 = $20 \mu\text{s}$) 上で読み取りを行った。H T R F シグナル = $10,000 \times 665 \text{ nm}$ 読み取り / 615 nm 読み取り。未処理対照に対する正規化後、各化合物濃度での H T R F シグナルのパーセント阻害を計算した。パーセント阻害対化合物濃度の \log のプロットを 4 - パラメーター用量反応式にフィットさせて、 IC_{50} 値を計算した。

【0290】

最終反応条件は次のとおりであった：

【表13】

酵素	[E] (nM)	[S] (μM)	[ATP] (μM)	[Eu-pY20] (nM)	[SA-Dylight] (nM)
JAK1	1.405	0.75	31.8	9	312.5
JAK2	0.052	0.75	8.5	9	312.5
JAK3	0.031	0.75	2.9	9	312.5
TYK2	2.612	0.75	6.9	9	312.5

10

【0291】

試験した化合物濃度は、1.25% 残存 DMSO で、1496、499、175、49.9、18.7、6.2、2.1、0.75、0.24、0.075 および 0.0125 nM であった。

【0292】

生物学的データ

20

本発明の実施例を上述のとおり JAK1 および JAK2 インビトロ結合アッセイにおいて評価した。次の表は、本発明に対して開示される、JAK1 IC_{50} 値および JAK2 IC_{50} 値をまとめる。

【表14】

実施例	JAK1 IC_{50}	JAK2 IC_{50}
1-1	7.06	11.47
1-2	0.05	0.35
1-3	0.11	1.39
1-4	0.04	0.34
1-5	0.05	0.15
1-6	0.07	0.21
1-7	0.05	0.29
1-8	0.06	0.22
1-9	0.09	0.29
1-10	0.08	0.21
1-11	0.09	0.34
1-12	0.10	0.30
1-13	0.08	0.21
1-14	0.22	0.41
1-15	0.12	0.27
1-16	0.36	5.04

30

40

実施例	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
1-17	0.09	2.52
1-18	0.07	0.13
1-19	0.05	0.08
1-20	0.07	0.30
1-21	0.08	0.28
1-22	17.3	21.2
1-23	0.25	0.69
1-24	12.4	14.7
1-25	2.27	3.43
1-26	0.71	2.13
1-27	22.37	60.73
1-28	5.34	12.65
1-29	4.38	5.91
1-30	0.25	4.65
1-31	0.12	0.96
1-32	0.24	2.11
1-33	0.04	0.09
1-34	0.03	1.18
1-35	0.12	0.16
1-36	0.24	0.27
1-37	0.22	0.33
1-38	0.09	0.13
1-39	0.13	0.17
1-40	0.16	0.78
1-41	0.14	0.60
1-42	0.05	0.13
1-43	0.04	0.08
1-44	0.12	0.18
1-45	0.14	0.21
1-46	0.14	0.21
1-47	0.27	0.43
1-48	0.65	1.73
1-49	0.18	0.30
1-50	0.08	0.09
1-51	0.08	0.14
1-52	0.08	0.11
1-53	0.08	0.09
1-54	0.07	0.14
1-55	0.08	0.12
1-56	0.06	0.14
1-57	0.09	0.22
1-58	0.07	0.13
1-59	0.05	0.08
1-60	0.21	0.59
1-61	0.30	0.30
1-62	0.05	0.29
1-63	0.10	0.30
1-64	0.04	0.30

10

20

30

40

実施例	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
1-65	0.09	0.26
1-66	0.07	0.16
1-67	0.70	1.92
1-68	0.28	1.83
1-69	0.08	0.30
1-70	0.15	0.65
1-71	0.22	0.70
1-72	0.10	0.20
1-73	0.35	0.70
1-74	0.18	0.52
1-75	0.14	0.54
1-76	0.24	0.82
1-77	0.05	0.17
1-78	0.12	0.24
1-79	0.04	0.08
1-80	0.07	0.15
1-81	0.08	0.15
1-82	0.87	2.56
1-83	0.50	1.06
1-84	0.13	0.15
1-85	0.12	0.14
1-86	0.15	0.23
1-87	0.15	0.30
1-88	0.11	0.09
1-89	0.15	0.14
1-90	0.21	0.40
1-91	0.17	0.21
1-92	0.13	0.19
1-93	0.09	0.11
1-94	0.08	0.15
1-95	0.06	0.09
1-96	0.07	0.15
1-97	0.14	0.18
1-98	0.06	0.17
1-99	0.07	0.16
1-100	0.06	0.05
1-101	0.07	0.05
2-1	0.03	0.89
2-2	0.05	0.16
2-3	0.06	0.39
2-4	0.05	0.27
2-5	0.14	0.15
2-6	0.21	0.24
2-7	0.05	0.06
2-8	0.05	0.05
3-1	1.64	7.44
3-2	0.89	13.73
3-3	1.64	7.44

実施例	JAK1 IC ₅₀	JAK2 IC ₅₀
3-4	1.75	14.63

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川寄 洋祐
- (74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 デインスマア, クリストファー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 6 1、ニュートン、チエスター・ストリート・2 4
- (72)発明者 フラー, ピーター
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 ゲリン, デイビッド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 6 0、ネイティック、ハンテントン・ストリート・1 6
- (72)発明者 トンプソン, クリストファー・エフ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 7 4、アーリントン、ミード・ロード・1 4
- (72)発明者 プウ, チーンリン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 1 1 5 - 5 7 2 7、ボストン、アベニュー・ルイス・パ

- スツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 スコット，マーク・イー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 カッツ，ジェイソン・デイビッド
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 クルクラスリヤ，ラビ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 クローズ，ジョシユア・ティー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 フアルコン，ダニエル
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 ブルベーカー，ジェイソン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０２１１５－５７２７、ボストン、アベニユー・ルイス・パスツール・３３、メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
- (72)発明者 ズオン，ホーンボー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・０１８８６、ウエストフォード、アツサベット・ロード・５
- (72)発明者 バイ，ユインフオン
中華人民共和国、 베이ジン・１００１７６、ビーデーイー、タイヘ・ロード・６
- (72)発明者 フウ，ジエンミン
中華人民共和国、 베이ジン・１００１７６、ビーデーイー、タイヘ・ロード・６
- (72)発明者 コーン，ノーマン
中華人民共和国、 베이ジン・１００１７６、ビーデーイー、タイヘ・ロード・６
- (72)発明者 リウ，ユイメイ
中華人民共和国、 베이ジン・１００１７６、ビーデーイー、タイヘ・ロード・６
- (72)発明者 ジュヨン，ジーシアーン
中華人民共和国、 베이ジン・１００１７６、ビーデーイー、タイヘ・ロード・６

審査官 水野 浩之

- (56)参考文献 特表２００３－５０１４２９（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２５３５８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／１８０２６５（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１３／０４１０４２（ＷＯ，Ａ１）
特開平０４－１３９１８５（ＪＰ，Ａ）
特許第４４１４８８１（ＪＰ，Ｂ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T (S T N)