

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6843775号
(P6843775)

(45) 発行日 令和3年3月17日(2021.3.17)

(24) 登録日 令和3年2月26日(2021.2.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	104Z
C07D 471/18	(2006.01)	C07D 471/04	106C
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 471/04	107E
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 471/18	CSP
A61K 31/439	(2006.01)	C07D 487/04	140

請求項の数 14 (全 282 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-566643 (P2017-566643)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月23日 (2016.6.23)
 (65) 公表番号 特表2018-522859 (P2018-522859A)
 (43) 公表日 平成30年8月16日 (2018.8.16)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/038858
 (87) 國際公開番号 WO2016/210034
 (87) 國際公開日 平成28年12月29日 (2016.12.29)
 審査請求日 令和1年6月11日 (2019.6.11)
 (31) 優先権主張番号 1877/DEL/2015
 (32) 優先日 平成27年6月24日 (2015.6.24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 インド(IN)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストルマイヤーズ スクイブ カンパニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB B COMPANY
 アメリカ合衆国O8543ニュージャージー州 ブリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 吳 英燐

最終頁に続く

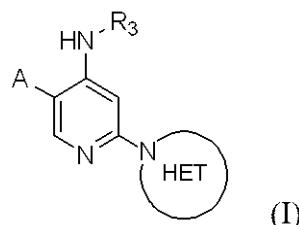
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中 :

HETは、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イミダゾロ[4,5-b]ピリジニル、およびイミダゾロ[4,5-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、ここで該ヘテロアリールは0ないし2個のR_bで置換され；

Aは、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、またはジヒドロイソキサゾリルであり、その各々がR_aで置換され；

20

R_3 は、 C_{2-3} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、 C_{3-4} ヒドロキシアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびピラゾリルより選択される環状基であり、ここで該環状基は、F、-OH、 C_{1-2} アルキル、および-CH₂CHF₂ より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換され；

R_a は：

(i) H、F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-5} ヒドロキシフルオロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-6} アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₃NH_y、-(CH₂)₁₋₃NR_yR_y、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(C_{H₂}O)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-(CH₂CH₂O)₄H、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_yR_y、-(CH₂)₁₋₃NR_yC(O)(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NH₂、-CH₂NR_yC(O)NH₂、-CH₂NR_yC(O)O(C₁₋₂アルキル)、-(CR_yR_y)₁₋₅OOC(O)CH₂NR_yR_y、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-CH₂S(O)₂(フェニル)、または-NH(アミノシクロヘキシリル)であるか；または

(ii) -(CH₂)₀₋₃R_z、または-(CH₂)₀₋₁C(O)R_z であり、ここでR_z は、 C_{3-6} シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ジオキソピリミジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、1,3-ジオキソラニル、または8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり、その各々が、F、-CN、-OH、-NR_yR_y、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、-CH(フェニル)₂、-O(C₁₋₄アルキル)、-C(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)(C₁₋₅ヒドロキシアルキル)、-C(O)(C₁₋₃フルオロアルキル)、-C(O)(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH₂(C₃₋₆シクロアルキル)、-C(O)O(C₁₋₄アルキル)、-NH(C₁₋₄アルキル)、-NH(C₁₋₃フルオロアルキル)、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)O(C₁₋₃アルキル)、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-OS(O)₂(C₁₋₃アルキル)、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；

R_b は、各々、H、Cl、-CN、-NH₂ および-C(O)NH₂ より独立して選択され；および

R_y は、各々独立して、Hまたは C_{1-2} アルキルである] で示される化合物またはその塩。

【請求項2】

HETが、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イミダゾロ[4,5-b]ピリジニル、およびイミダゾロ[4,5-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは0ないし2個の R_b で置換され；

Aが、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、その各々が R_a で置換され；

10

20

30

40

50

R_3 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、または $2,2$ -ジフルオロエチルピラゾリルであり；

R_a が：

(i) H、F、Cl、-OH、-CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシ-フルオロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-6} アミノアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}NH$ R_y 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH(OH)(フェニル)$ 、 $-CH(CH_2OH)(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(メトキシフェニル)$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2(フェニル)$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-CH_2C(O)O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2(C_{1-3}アルキル)$ 、または $-CH_2S(O)_2(フェニル)$ であるか；あるいは

(ii) $-(CH_2)_{0-3}R_z$ または $-CH_2C(O)R_z$ であり、ここで R_z は C_{3-6} シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリミジノイル、ベンゾ[d]イミダゾリル、またはベンゾ[d]チアゾリルであり、その各々が、F、-CN、-OH、-NR_yR_y、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-CH(CH_2)_2$ 、 $-O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1-4}デューテロアルキル)$ 、 $-C(O)(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(フェニル)$ 、 $-C(O)(ピリジニル)$ 、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}シクロアルキル)$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}アルキル)$ 、 $-NHC(H_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OC(H_3)_3$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-OS(O)_2(C_{1-3}アルキル)$ 、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択されるないし4個の置換基で置換され；

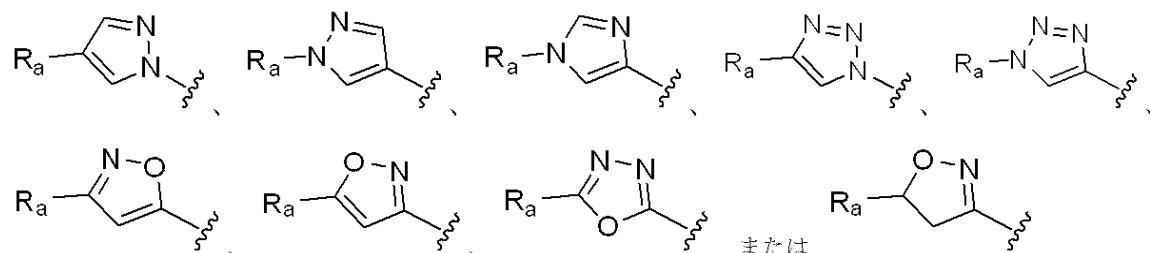
R_b が、各々、H、Cl、-CN、-NH₂、および-C(O)NH₂ より独立して選択され；および

R_y が、各々独立して、H または C_{1-2} アルキルである、ところの請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

A が

【化2】



40

であり；

R_a が：

(i) H、-CN、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-5} フルオロアルキル、 C_{1-3} シアノアルキル、 C_{1-5} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2CHF$ $C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)(フェニル)$ 、 $-CH(CH_2OH)(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(メ$

50

トキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHC_H₃、-CH₂N(C_H₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(C_H₃)₂、-CH₂CH₂NHR_y、-C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、-CH₂NR_yC(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₂NR_yC(O)O(C₁₋₂アルキル)、-CH₂CH₂N(C_H₃)C(O)CH₃、-CH₂CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂CH₂C(C_H₃)₂OC(O)CH₂NR_yR、-(CH₂)₁₋₅OC(O)CH₂NR_yR、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか；

(i i) シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリであって、これらは-OH、C₁₋₂アルキル、-NH₂、-NHCH(C_H₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)O(C₁₋₃アルキル)、および-NHCH₂CHF₂より選択されるまたは1個の置換基で置換されるか；

(i i i) フェニルであって、これはF、-CN、-OH、-OCH₃、および-C(O)OCH₃より独立して選択されるないし2個の置換基で置換されるか；

(i v) -CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂(シクロブチル)、-CH₂(オキセタニル)、-CH₂(ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(フルオロフェニル)、-CH₂(メトキシフェニル)、-CH₂(ピリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル、ヒドロキシピリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニルピロリジニル)、-CH₂(アセチルアゼチジニル)、-CH₂(ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂(メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(ピリジニル)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(ピロリジニル)、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(ピペラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O)(メチルスルホニルピペラジニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂S(O)₂(フェニル)、-C(O)(モルホリニル)、または-NH(アミノシクロヘキシリ)であるか；

(v) ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、イミダゾリル、1,3-ジオキソラニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、またはアゼチジニルであって、これらは-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(C_H₃)₂、-CH₂OH、-C(O)シクロプロピル、-C(O)フェニル、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(C_H₃)₂、-C(O)C(C_H₃)₃、-C(O)CH₂(シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(C_H₃)₃、-CH(フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択されるないし4個の置換基で置換されるか；あるいは

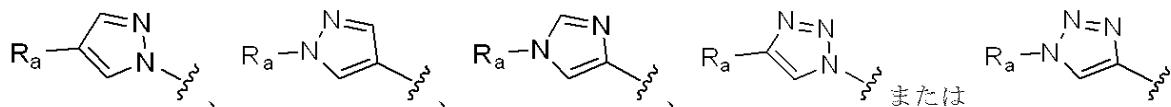
(v i) ピペリジニルであって、これはF、-OH、-CH₃、-CH(C_H₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(C_H₃)₃、-C(O)CH₂C(C_H₃)₂OH、-C(O)CF₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(C_H₃)₃、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂(C₁₋₂アルキル)、および-OS(O)₂CH₃より独立して選択されるないし3個の置換基で置換される、

ところの請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

Aが

【化3】



であり；

R_a が：

(i) H、-CN、C₁-₅アルキル、C₁-₃フルオロアルキル、C₁-₃シアノアルキル、C₁-₅ヒドロキシアルキル、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH)CH₂ (フェニル)、-CH(CH₂OH) (フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂ (フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O (メトキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂ (フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか；

(ii) シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリであって、これらは-OH、-CH₃、-NH₂、-NHC(H₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、および-NHC(O)OC(CH₃)₃より選択される0または1個の置換基で置換されるか；

(iii) フェニルであって、これはF、-CN、-OH、-OCH₃、および-C(O)OCH₃より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換されるか；

(iv) -CH₂ (シクロプロピル)、-CH₂ (ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂ (シクロブチル)、-CH₂ (オキセタニル)、-CH₂ (ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂ (モルホリニル)、-CH₂ (フェニル)、-CH₂ (フルオロフェニル)、-CH₂ (メトキシフェニル)、-CH₂ (ピリジニル)、-CH₂ (ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、-CH₂ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、-CH₂ (アセチルアゼチジニル)、-CH₂ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂ (モルホリニル)、-CH₂CH₂ (フェニル)、-CH₂CH₂ (ピリジニル)、-CH₂CH₂ (ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂ (フェニル)、-CH₂CH₂CH₂ (ピロリジニル)、-CH₂C(O) (モルホリニル)、-CH₂C(O) (ピペラジニル)、-CH₂C(O) (アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O) (メチルスルホニル ピペラジニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂ (フェニル)、または-CH₂S(O)₂ (フェニル)であるか；

(v) ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、トリヒドロキシ、メトキシテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ピリミジノニル、メチルイミダゾリル、またはアゼチジニルであって、これらは-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(C(H₃)₂)、-C(O)シクロプロピル、-C(O)フェニル、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂ (シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-CH(C(H₃)₂)、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される0ないし1個の置換基で置換されるか；あるいは

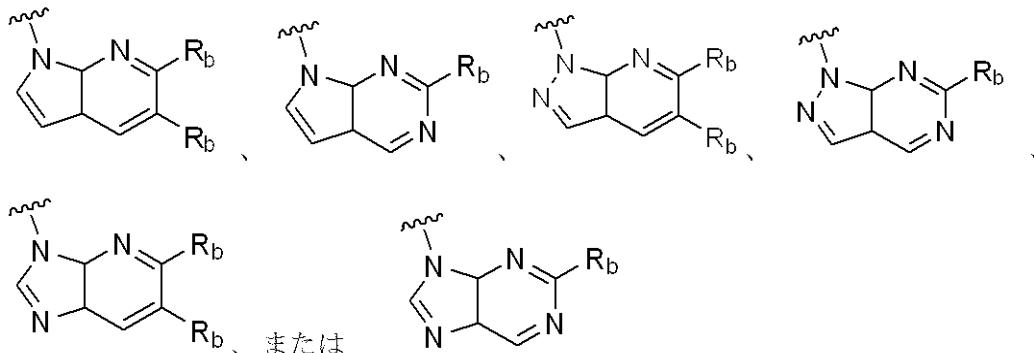
(vi) ピペリジニルであって、これはF、-OH、-CH₃、-CH(C(H₃)₂)、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)

) $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₃、および-O-S(O)₂CH₃より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換される、ところの請求項1ないし2のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

H E Tが

【化4】



10

である、ところの請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

 R_a が：

(i) H、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(C₂H₅)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(C₂H₅)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFC₂H₅、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C₂H₅、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂O、-CH₂CH(C₂H₅)OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-(CH₂)₄OH、-C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH(C₂H₅)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)CH(C₂H₅)OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₂O、-CH(C₂H₅)CH(OH)₂、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CHFC(C₂H₅)₂OH、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(C₂H₅OH)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHC₂H₅、-CH₂N(C₂H₅)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(C₂H₅)₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(CH₃)₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NHC₂H₅、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂N(C₂H₅CH₃)₂、-(C₂H₅CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHC₂H₅、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂CH₂N(C₂H₅)C(O)CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OCH₃、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか；

(ii) シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリであって、これらは-OH、-CH₃、-NH₂、-NHC₂H₅、-NHCH(C₂H₅)₂、-NH₂CH₂CHF₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OCH₂CH₃、および-NHC(O)OC(C₂H₅)₃より選択される0ま

50

たは 1 個の置換基で置換されるか；

(i i i) フェニルであって、これは F、 - C N、 - O H、 - O C H₃、および - C (O) O C H₃ より独立して選択される 0 ないし 2 個の置換基で置換されるか；

(i v) - C H₂ (シクロプロピル)、 - C H₂ (ジフルオロシクロプロピル)、 - C H₂ (シクロブチル)、 - C H₂ (オキセタニル)、 - C H₂ (ヒドロキシオキセタニル)、 - C H₂ (モルホリニル)、 - C H₂ (フェニル)、 - C H₂ (フルオロフェニル)、 - C H₂ (メトキシフェニル)、 - C H₂ (ピリジニル)、 - C H₂ (ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、 - C H₂ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 - C H₂ (アセチルアゼチジニル)、 - C H₂ (ベンゾ [d] イミダゾリル)、 - C H₂ (メチルベンゾ [d] チアゾリル)、 - C H₂ C H₂ (モルホリニル)、 - C H₂ C H₂ (フェニル)、 - C H₂ C H₂ (ピリジニル)、 - C H₂ C H₂ (ジメチルピラゾリル)、 - C H₂ C H₂ C H₂ (フェニル)、 - C H₂ C H₂ C H₂ (ピロリジニル)、 - C (O) (モルホリニル)、 - C H₂ C (O) (モルホリニル)、 - C H₂ C (O) (ピペラジニル)、 - C H₂ C (O) (アセチルピペラジニル)、 - C H₂ C (O) (メチルスルホニル ピペラジニル)、 - C H₂ C H (N H₂) C H₂ (フェニル)、または - C H₂ S (O)₂ (フェニル) であるか；

(v) ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノイル、モルホリニル、ジオキソピリミジニル、イミダゾリル、アゼチジニル、1, 3 - ジオキソラニル、または 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタニルであって、その各々が、 - O H、 - C N、 - C H₃、 - C H₂ C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C H₂ O H、 - C (O) シクロプロピル、 - C (O) フェニル、 - C (O) C H₃、 - C (O) C D₃、 - C (O) C H (C H₃)₂、 - C (O) C (C H₃)₃、 - C (O) C H₂ (シクロプロピル)、 - C (O) O C H₃、 - C (O) O C (C H₃)₃、 - C H (フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される 0 ないし 4 個の置換基で置換されるか；あるいは

(vi) ピペリジニルであって、これは F、 - O H、 - C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C H₂ C H F₂、 - C (O) N H₂、 - C (O) C H₃、 - C (O) C H₂ C H₃、 - C (O) C (C H₃)₃、 - C (O) C F₃、 - C (O) O C H₃、 - C (O) O C H₂ C H₃、 - C (O) O C (C H₃)₃、 - C (O) C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C (O) (ピリジニル)、 - S (O)₂ C H₃、 - S (O)₂ C H₂ C H₃、および - O S (O)₂ C H₃ より独立して選択される 0 ないし 3 個の置換基で置換される、

ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

A がトリアゾリルである、ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

A がピラゾリルまたはイミダゾリルである、ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

A がイソキサゾリルである、ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

化合物が： 2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール (1)；エチル 2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセタート (2)；N - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (3)；(3 R, 4 R) - 4 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピペリジン - 3 - オール (4)；5 - (1 - (5 - アミノペンチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリ

) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン
 - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 2 および 9 3) ; 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (9 4 および 9 5) ; 1 - (5 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 6) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 7) ; エチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセタート (9 8) ; (R) - tert - ブチル 2 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (9 9) ; 1 - (5 - (1 - (1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 1) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 2) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 3) ; 1 - (5 - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 6) ; 1 - (5 - (1 - ベンジル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 7) ; 1 - (5 - (1 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 8) ; 1 - (5 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 0) ; 1 - (5 - (1 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 1) ; 1 - (5 - (1 - (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 10
 20
 30
 40
 50

4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 2) ; tert - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1 1 3) ; 1 - (5 - (1 - (5 - アミノベンチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 6) ; 1 - (5 - (1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 7) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 1 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 1) ; 1 - (5 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 3) ; 1 - (5 - (1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 4) ; 1 - (5 - (1 - (5 - ヒドロキシベンチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 5) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 6) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 7) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 2 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 0) ; 1 - (5 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ 10
20
30
40
50

[3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 1) ; tert - プチル 4 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (1 3 2) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 3) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 4) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 5) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 6) ; 1 - (5 - (1 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 7) ; 1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 8) ; 1 - (5 - (1 - (1 - (2 - シクロプロピルアセチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 9) ; 1 - (5 - (1 - (1 - トリデューテロアセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 0) ; 1 - (5 - (1 - (1 - シアノアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 1) ; メチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1 4 2) ; 1 - (5 - (1 - (1 - ベンゾイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 3) ; 1 - (5 - (1 - (1 - イソブチリルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 4) ; 1 - (5 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 5) ; 1 - (4 - (イソブロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - ピバロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 6) ; 1 - (4 - (イソブロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 7) ; 1 - (4 - (イソブロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 8) ; 1 - (5 - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [10 20 30 40 50 50]

3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 4 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 5 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 T F A (1 5 1) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (1 5 2) ; 3 - (5 - (1 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (1 5 3) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 5 4) ; 1 - (3 - (4 - (6 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン (1 5 5) ; 3 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (1 5 6) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 5 7 および 1 5 8) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 5 9) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 0 および 1 6 1) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · T F A (1 6 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 T F A (1 6 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 4) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (1 6 5) ; 1 - (5 - (1 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 6 および 1 6 7) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 8) ; (R) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 6 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 7 0) ; 1 - (5 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) 50

ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1
 7 1) ; 1 - (5 - (1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4
 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 7 2) ; 1 - (5 - (1 - (2 - シアノフェニ
 ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジ
 ジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 7 3
) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1
 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 7 4) ; メチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ -
 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリ
 ジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ベンゾアート (1 7 5)
 ; (3 R , 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシ
 ラート (1 7 6) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4
 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1
 7 7) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン
 - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (1 7 8) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペ
 リジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピル
 アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニ
 トリル (1 7 9) ; (3 R , 4 S) - エチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3
 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1
 - カルボキシラート (1 8 0) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ -
 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4
 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 8 1) ; (3 R , 4 S) - 4 - (4 - (6 - (30
 5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピル
 アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (メ
 チルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル メタンスルホナート (1 8 2) ; 1 - (5 - (1
 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピコリノイルピペリジン - 4 - イル) - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 8 3) ; 1 -
 (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イ
 ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジ
 ジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 8 4
) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソニコチノイルピペリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルア
 ミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト
 トリル (1 8 5) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 -
 イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリ
 ジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 8
 6) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシアミド (1 8 7) ; 1
 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
 10
 20
 30
 40
 50

ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (188) ; (3 S , 4 R) - エチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (189) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (190) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (191) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (192) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (193) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (194) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (195) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (196) ; 1 - (5 - (1 - ((トランス) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (197) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (198 および 203) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (199 および 204) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (200 および 206) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((トランス) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - (3 R , 4 R) - メチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (201 および 205) ; (3 R , 4 R) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル メタンスルホナート (202) ; 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (207) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (205 および 2 10 50)

0 6) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((トランス) - 4 - ヒドロキシペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 0 7) ; (トランス) - メチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート (2 0 8) ; 1 - (5 - (1 - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 0 9) ; 1 - (5 - (1 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 1 0 および 2 1 1) ; tert - ブチル ((トランス) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) カルバマート (2 1 2) ; 1 - (5 - (1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 1 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] 10 ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 1 4 および 2 1 5) ; 1 - (5 - (1 - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 1 6) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - イソペンチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (2 1 7) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - プロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (2 1 9) ; 1 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (2 2 0) ; 1 - (5 - (1 - イソブチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 1) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 2) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアセチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 4) ; 1 - (5 - (1 - イソプロピル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 5) ; 1 - (5 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 6) ; 1 - (5 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 7) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ 20 30 40 50

口 [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 8) ; 1 - (5 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 2 9) ; 1 - (5 - (1 - ベンジル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 1) ; 1 - (5 - (1 - ((3 - ヒドロキシオキセタン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 2) ; 1 - (5 - (1 - (シクロブチルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 3) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 6) ; 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アセトアミド (3 3 7) ; 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド (2 3 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 3 9) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 1) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 2) ; 1 - (5 - (4 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 3) ; 1 - (5 - (4 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 6) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 7) ; 1 - (5 - (3 - シアノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 4 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カル 50

ボニトリル(249)；1-(5-(3-(シアノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(250)；1-(5-(4-(3-アミノプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(251)；1-(5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(252)；1-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(253)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(254)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(255)；1-(4-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(256)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(257)；1-(5-(1-イソブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(258)；1-(5-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(259)；1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(260)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(261)；N-イソプロピル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン(262)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(263)；1-(4-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-5-(4-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(264)；1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(265および268)；1-(5-(4-シクロペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(266)；1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(メトキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(267)；1-(4-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-5-(4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(269)；N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(4-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピリジン-4-アミン(270および271)；(R)-1-(4-((1-ヒドロキシプロパン-

2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)
ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2
7 2) ; (S) - 1 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 -
(4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 3) ; 1 - (4 - (シ
クロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リ亞ゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
5 - カルボニトリル (2 7 4 および 2 7 5) ; 1 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ
) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 6) ; 3 - (10
4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リ亞ゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 -
カルボニトリル (2 7 7) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル -
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4
, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 7 8) ; 9 - (4 - (イソプロピルアミノ
) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 9 H - ブリン - 2 - アミン (2 7 9) ; 6 - アミノ - 1 - (4 - (イソプロピルア
ミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2
- イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 0) ; 6
- アミノ - 1 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 1) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3
, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2
, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 8 2) ; 1 - (5 - (4 - プ
ロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピ
ラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
- 5 - カルボニトリル (2 8 3) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (メ
トキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3
H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 8 4) ; (S) - 3 - (30
4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b
] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 8 5) ; (R) - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロ
パン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1
- イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニ
トリル (2 8 6) ; 1 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5
- (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) -
1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 7) ; 3 - (5 - (40
4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イ
ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン -
6 - カルボニトリル (2 8 8) ; 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 9) ; 3 - (5 -
(4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イ
ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン -
6 - カルボニトリル (2 9 0) ; 3 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
- 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 9 1) ; 1 - (5 -
(4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イ
ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
5 - カルボニトリル (2 9 2) ; 9 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1
50

, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
 - 9 H - プリン - 2 - アミン (2 9 3) ; 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) -
 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2
 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 9 4) ; 1
 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4
 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジ
 ジン - 5 - カルボニトリル (2 9 5) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 9 6) ; 1 -
 (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボ
 ニトリル (2 9 7) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 9 8) ; 1 - (4
 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
 5 - カルボニトリル (2 9 9) ; 1 - (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 0) ; 1 - (4 - (イソプロ
 ピルアミノ) - 5 - (4 - (モルホリノメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -
 イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト
 リル (3 0 1) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 2) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒ
 ドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルア
 ミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト
 リル (3 0 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 4) ; 1 - (5 - (4 - イソブチル
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 5) ;
 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ソール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 6) ; 1 - (5 - (4 - イソペンチ
 ル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 7)
 ; 1 - (5 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1
 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 0 8) ; 1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 -
 イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシアミド (3 0 9) ; 1 - (5 -
 (4 - (アミノメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロ
 ピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カル
 ボニトリル (3 1 0) ; 1 - (5 - (4 - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 1 1) ; 1 - (5 - (4 - (2 -
 アミノプロパン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソпро
 ピлар амино) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
 5 - カルボニトリル (3 1 2) ; 1 - ((1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) -
 10
 20
 30
 40
 50

1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) 尿素 (313) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((メチルアミノ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (314) ; (R) - 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (315) ; 1 - (5 - (4 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (316) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (317) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (318) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - フェネチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (319) ; 1 - (5 - (4 - ブチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (320) ; 1 - (5 - (4 - (2 - シアノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (321) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (322) ; 1 - (5 - (4 - (3 - シアノプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (323) ; 1 - (5 - (4 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (324) ; 1 - (5 - (4 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (325) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (326) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (327) ; 1 - (5 - (4 - (2 - アミノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (328) ; 1 - (5 - (4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (329) ; 1 - (5 - (4 - アリル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (330) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (331) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルスルホニル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (332) ; tert - ブチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イ 10
20
30
40
50

ソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)
 ピペリジン - 1 - カルボキシラート (333) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5
 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジ
 ン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2 H C
 1 (334) ; 1 - (5 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2,
 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1
 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (335) ; 1 - (5 - (4
 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - ト리
 アゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (336) ; 1 - (4 - (イソプロピ
 ルアミノ) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 -
 トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ
 ン - 5 - カルボニトリル (337) ; メチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピ
 ラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (338) ; 1 - (5 - (4
 - (1 s, 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1
 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (340) ; N - ((1 s, 4 s) - 4 - (1 - (6
 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) シク
 ロヘキシル) アセトアミド (341) ; tert - ブチル ((1 s, 4 s) - 4 - (1 - (6
 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロ
 ヘキシル) カルバマート (342) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1
 - (1 s, 4 s) - 4 - (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) - 1 H - 1, 2, 3 - ト리
 アゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン -
 5 - カルボニトリル (343) ; メチル ((1 s, 4 s) - 4 - (1 - (6 - (5 - シア
 ノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキシル) カ
 ルバマート (344) ; (±) - 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3
 - メチルブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルア
 ミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
 ル (345) ; 1 - (5 - (4 - (1 - (エチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル)
 - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (346) ;
 1 - (4 - ((3, 3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロ
 キシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (347) ; 1 -
 (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)
 - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (348) ; 1 - (4 - (イソプロピルア
 ミノ) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イ
 ル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
 ル (349) ; 4 - (1 - (6 - (6 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジ
 ン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 -
 トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (350) ; 1 - (5 - (4
 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) -
 10
 20
 30
 40
 50

4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 6 - アミン (3 5 1) ; メチル (2 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾ
ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イ
ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) エチル) カルバマート (3 5 2) ; 1
- (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 3 および 3 5 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミ
ノ) - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
ゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5
- カルボニトリル (3 5 5) ; 1 - (5 - (4 - ((1 s , 4 s) - 4 - (エチルアミノ
) シクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピル
アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニ
トリル (3 5 6) ; 4 - (1 - (6 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリ
ジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3
- トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (3 5 7) ; 1 - (5 - (4
- ((1 s , 4 s) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) シクロヘキシル) -
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2
- イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 8) ; 1
- (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール
- 1 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 9) ; 1 - (5 - (4 - (1 -
(3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 0) ; 1 - (4 - (イソブ
ロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H
- 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 1) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ
- 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((3 , 3 , 3
- トリフルオロプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 2) ; 1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチ
ルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イル
アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニ
トリル (3 6 3) ; 1 - (4 - ((3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 -
(3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピ
リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
6 4) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 ,
2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ)
ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
6 5) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ)
ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
6 6) ; 1 - (4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - (4 - (3
- ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
ル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カ
ルボニトリル (3 6 7) ; 1 - (4 - (((1 S , 3 S) - 3 - フルオロシクロペンチル
) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
リアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
5 - カルボニトリル (3 6 8) ; 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロ
キシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 -
イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 9) ; 1 - 10
20
30
40
50

(4 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (370) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (371) ; 1 - (4 - (((1 S , 3 R) - 3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (372) ; (R) - 1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (373) ; 1 - (4 - (((1 r , 4 r) - 4 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (374) ; 1 - (4 - (((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (375) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (376) ; 1 - (4 - ((1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (377) ; 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イル グリシナート (378) ; 1 - (4 - ((4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (379) ; 4 - (1 - (6 - (6 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (380) ; 1 - (4 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (381) ; 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イル シクロプロパンカルボキシラート (382) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((1 - メチルシクロプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (383) ; 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イル ジメチルグリシナート (384) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (385) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (10
20
30
40
50)

3 8 6) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1
H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 7) ; (R)
) - 1 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 8) ; 1 - (5 - (4 - (3 -
ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 -
(プロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
5 - カルボニトリル (3 8 9) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル)
) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 9 0) ; 1 - (5 -
(1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)
- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 9 1) ; 1 - (5 - (1 - ((1 r , 4 r) - 4 -
アミノシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロ
ピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カル
ボニトリル (3 9 2) ; メチル ((1 r , 4 r) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジ
ン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) カルバマ
ート (3 9 3) ; 1 - (5 - (1 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル)
) アミノ) シクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソ
プロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 -
カルボニトリル (3 9 4) ; エチル (1 r , 4 r) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ -
1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリ
ジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) カルバ
マート (3 9 5) ; (S) - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ)
- 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (3 9 6) ; 1 - (5 -
(3 - (アゼチジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピル
アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニ
トリル (3 9 7) ; 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) イソキサゾ
ール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
[3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 9 8) ; 1 - (5 - (3 - (1 , 3 - ジ
ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
ル (3 9 9) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (モルホリン - 3 - イル)
) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
リジン - 5 - カルボニトリル (4 0 0) ; メチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H
- ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン
- 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (4 0 1)
; 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル)
- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
リジン - 5 - カルボニトリル (4 0 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 -
(ピペリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 3) ; (S) - 1 - (4 -
(イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (ピロリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イ
ル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
ル (4 0 4) ; (S) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) イソキ
サゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 5) ; (R) - 1 - (5 - (3
10
20
30
40
50

- (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロ
ピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カル
ボニトリル (4 0 6) ; (R) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピペリジン - 3 - イル
) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 7) ; メチル (R)
- 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル
- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピペ
リジン - 1 - カルボキシラート (4 0 8) ; (R) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピペ
リジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン
- 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 9) 10
; N - ((1 s , 4 s) - 4 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾ
ール - 3 - イル) シクロヘキシル) アセトアミド (4 1 0) ; メチル ((1 s , 4 s) -
4 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) -
4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) シクロヘ
キシル) カルバマート (4 1 1) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3
- (ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H
- ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 2) ; (S) - 1 - (4
- (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 -
イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト 20
リル (4 1 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (3 - (メチルアミノ
) プロピル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イ
ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 4) ; N - (3
- (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) -
4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) プロピル
) - N - メチルアセトアミド (4 1 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3
- (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2
- イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 6) ; (R)
- 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イ
ル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b 30
] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 7) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 -
(3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン
- 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 8)
; 1 - (5 - (3 - (8 - アセチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル
) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 9) ; (R) - 1 - (5
- (3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 -
イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 -
b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 0) ; 1 - (5 - (3 - (1 - アセチル - 4 -
フルオロピペリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
ル (4 2 1) ; 1 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル) イソキサ
ゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 2) ; 1 - (5 - (3 - (6 , 6 -
ジメチルモルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
ル (4 2 3) ; 1 - (5 - (3 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシペリジン - 2 - イ
ル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) -
1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 4) ; 1 - (5 - (3 - (2 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イ 40
50

ル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 5) ; 1 - (5 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 6) ; (S) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルアゼチジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 7) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (モルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 8) ; 1 - (5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) イソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 9) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 0) ; (S) - 1 - (5 - (5 - (4 - エチルモルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 1) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 20
3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 3) ; 1 - (5 - (5 - (((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 4) ; 1 - (5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 5) ; メチル ((3 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル) メチル) カルバマート (4 3 6) ; 1 - (5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 8 および 4 3 9) ; 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 4 0 および 4 4 1) ; および 1 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) - 5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 4 2 および 4 4 3) より選択される、ところの請求項 1 に記載の化合物またはその塩。 30
40

【請求項 1 1】

請求項 1 - 1 0 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物と、医薬的に許容される担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療のための請求項 1 - 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩を含む医薬組成物、あるいは治療のための請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

炎症疾患、自己免疫疾患またはがんの治療のための、請求項 1 1 または 1 2 に記載の医

薬組成物。

【請求項 1 4】

疾患が、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、移植片対宿主病、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群、TNF受容体関連周期性症候群、家族性地中海熱、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風、痛風性関節炎より選択される、ところの請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

(関連出願の相互参照)

本願は、2015年6月24日付け出願の、インド仮特許出願番号 1877 / DEL / 15 (その内容が本明細書に組み込まれる) の利益を主張する。

【0 0 0 2】

(発明の分野)

本願は、一般に、IRAK-4 の調整を含め、キナーゼ阻害剤として有用であるヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物に関する。ヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物、かかる化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が本明細書において提供される。本発明はさらには、キナーゼ調整と関連付けられる症状の治療に有用である少なくとも 1 つの本発明の化合物を含有する医薬組成物、および哺乳動物においてキナーゼ、IRAK-4 を含め、その活性を阻害する方法に関する。

20

【背景技術】

【0 0 0 3】

30

トール (Toll) / IL-1 受容体ファミリー構成員は、炎症および宿主抵抗性の重要なレギュレーターである。トール様受容体 (TLR) ファミリーは、細菌、真菌、寄生虫、ウイルスを含む、感染性微生物から由来の分子パターンを認識する (Kawai, T. ら、*Nature Immunol.*, 11: 373-384 (2010) を参照のこと)。受容体とのリガンド結合は、アダプター分子の二量化および受容体に保存された細胞質モチーフ (トール / IL-1 受容体 (TIR) ドメインと称される) へのリクルートメントを誘発する。TLR は、TLR 3 を除いて、すべて、アダプター分子の MyD88 をリクルートする。IL-1 受容体ファミリーもまた、細胞質 TIR モチーフを含有し、リガンド結合で MyD88 をリクルートする (Sims, J.E. ら、*Nature Rev. Immunol.*, 10: 89-102 (2010) を参照のこと)。

【0 0 0 4】

セリン / スレオニンキナーゼのIRAK ファミリーの構成員は、MyD88 との相互作用を介して受容体にリクルートされる。該ファミリーは 4 つの構成員からなる。数連の証拠は、IRAK4 が MyD88 依存性 TLR および IL-1R ファミリー構成員を介するシグナル伝達の開始において臨界的かつ非冗長的役割を果たすことを示唆する。構造データより、IRAK4 が MyD88 と直に相互に作用し、その後で IRAK1 または IRAK2 のいずれかを受容体複合体にリクルートし、下流シグナル制御を促進することが確認される (Lin, S. ら、*Nature*, 465: 885-890 (2010))。IRAK4 は IRAK1 を直接リン酸化し、E3 ユビキチンリガーゼ TAK1 への下流シグナル制御を促進し、セリン / スレオニンキナーゼ TAK1 の活性化をもたらし、つづいて NF- κ B 経路および MAPK カスケードの活性化をもたらす (Flannery, S. ら、*BioChem Pharmacol.*, 80: 1981-1991 (2010))。IRAK4 発現を欠く、サブセットのヒト患者が同定された (Picard, C. ら、*Science*, 299: 2976-2079 (2003))。これらの患者から由来の細胞は、TLR 3 を除き、すべての TLR アゴニストと、ならびに IL-1 β を含む IL-1 ファミリーおよび IL-1 β の構成員と応答しない (Ku, C. ら、*J. Exp. Med.*, 204: 2407-2422 (2007))。IRAK4 のマウスにおける欠失は、IL-1 β 、IL-1 β にて、および TLR 3 を除くすべての TLR 依存性応答にて重度の遮断をもたらす (Suzuki, N. ら、*Nature*, 416: 750-754 (2002))。対照的に、IRAK1 (Thomas, J.A. ら、*J. Immunol.*, 163: 978-985) 40

40

50

4 (1999) ; Swantek, J.L. ら、*J. Immunol.*, 164: 4301-4306 (2000)) または I R A K 2 (Wan, Y. ら、*J. Biol. Chem.*, 284: 10367-10375 (2009)) のいずれかの欠失はシグナル伝達の部分的喪失をもたらす。さらには、I R A K 4 は、そのキナーゼ活性がシグナル伝達の阻害に必要とされることがわかっている、I R A K ファミリーの唯一の構成員である。マウスゲノムにおいて野生型 I R A K 4 のキナーゼ不活性変異体 (K D K I)との置換は、I L - 1 、I L - 1 8 を、および T L R 3 を除くすべての T L R を含む、あらゆる M y D 8 8 依存性受容体を通してシグナル伝達を害する (Koziczak-Holbro, M. ら、*J. Biol. Chem.*, 282: 13552-13560 (2007) ; Kawagoe, T. ら、*J. Exp. Med.*, 204: 1013-1024 (2007) ; および Fraczek, J. ら、*J. Biol. Chem.*, 283: 31697-31705 (2008))。

【 0 0 0 5 】

10

野生型動物と比べて、I R A K 4 K D K I マウスは、多発性硬化症 (Staschke, K.A. ら、*J. Immunol.*, 183: 568-577 (2009)) 、関節リウマチ (Koziczak-Holbro, M. ら、*Arthritis Rheum.*, 60: 1661-1671 (2009)) 、アテローム性動脈硬化症 (Kim, T.W. ら、*J. Immunol.*, 186: 2871-2880 (2011) および Rekhter, M. ら、*Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 367: 642-648 (2008)) 、および心筋梗塞 (Maekawa, Y. ら、*Circulation*, 120: 1401-1414 (2009)) のマウスモデルにて疾患の重篤度が大きく減少することがわかる。記載されるように、I R A K 4 阻害剤はすべての M y D 8 8 依存性シグナル伝達を遮断するであろう。M y D 8 8 依存性 T L R が、多発性硬化症、関節リウマチ、代謝性症候群、乾癬、全身性紅斑性狼瘡、クローム病および潰瘍性結腸炎を含む炎症性腸疾患、自己免疫性ブドウ膜炎、喘息、アレルギー、I 型糖尿病、および同種移植の拒絶反応の発症に寄与することが示された (Keogh, B. ら、*Trends Pharmacol. Sci.*, 32: 435-442 (2011) ; Mann, D.L. 、*Circ. Res.*, 108: 1133-1145 (2011) ; Horton, C.G. ら、*Mediators Inflamm., Article ID 498980* (2010) 、doi: 10.1155/2010/498980 ; Goldstein, D.R. ら、*J. Heart Lung Transplant.*, 24: 1721-1729 (2005) ; および Cario, E. 、*Inflamm. Bowel Dis.*, 16: 1583-1597 (2010)) 。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫において発がん的に活性であり、I R A K 4 阻害に対して感受的である、M y D 8 8 変異が同定された (Ngo, V.N. ら、*Nature*, 470: 115-121 (2011)) 。全ゲノム配列決定もまた、慢性リンパ性白血病に付随する M y D 8 8 における変異を同定しており、I R A K 4 阻害剤も白血病の治療において有用性がある可能性のあることを示唆した (Puente, X.S. ら、*Nature*, 475: 101-105 (2011))。

【 0 0 0 6 】

30

T L R シグナル伝達を遮断することに加えて、I R A K 4 阻害剤も I L - 1 R ファミリーの構成員によるシグナル伝達を遮断するであろう。I L - 1 の中和が、痛風；痛風性関節炎；2 型糖尿病；クリオピリン関連周期性症候群 (C A P S) 、T N F 受容体関連周期性症候群 (T R A P S) 、家族性地中海熱 (F M F) 、成人発症スチル病を含む自己炎症性疾患；全身性発症若年性突発性関節炎；卒中；対宿主移植片疾患 (G V H D) ；くすぶり型多発性骨髄腫；再発性心膜炎；骨関節炎；気腫を含む、複数の疾患に効果的であることが示唆された (Dinarello, C.A. 、*Eur. J. Immunol.*, 41: 1203-1217 (2011) および Cuillin, I. ら、*J. Immunol.*, 183: 8195-8202 (2009)) 。アルツハイマー病のマウス実験にて、I L - 1 受容体の遮断は認知障害を改善し、タウ病変を弱め、アミロイド- のオリゴマー形成を減らした (Kitazawa, M. ら、*J. Immunol.*, 187: 6539-6549 (2011)) 。I L - 1 はまた、適応免疫と重要な関係にあり、T H 1 7 エフェクター T 細胞サブセットの分化を作動させることができた (Chung, Y. ら、*Immunity*, 30: 576-587 (2009)) 。かくして、I R A K 4 阻害剤は、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、自己免疫性ブドウ膜炎、および関節リウマチを含む、T H 1 7 関連疾患において効能があると予測される (Wikle, C.M. ら、*Trends Immunol.*, 32: 603-661 (2011))。

【 0 0 0 7 】

40

WO 2013 / 106612 、 WO 2013 / 106614 、 WO 2013 / 106641 、 WO 2014 / 074657 、および WO 2014 / 074675 は、I R A K 4 の調整を含む、キナーゼ阻害剤として有用な置換ピリジル化合物を開示する。

【 0 0 0 8 】

50

タンパク質キナーゼの調整に関する処理によって利益を受ける可能性のある症状を考慮すれば、IRAK4などのタンパク質キナーゼの調整能を有する新規な化合物、ならびにこれらの化合物を用いる方法が、多種多様な患者に対して相当な治療的有用性を提供し得ることはすぐに分かるであろう。

【0009】

本発明は、IRAK4を含む、タンパク質キナーゼの効果的な阻害剤であることが判明した、新規な一連のヘテロアリール置換のアミノピリジン化合物に関する。これらの化合物は、その薬物との親和性の高さ(drugability)にとって重要である、望ましい安定性、生物学的利用能、治療指數および毒性値を有する医薬として有用であるものとして提供される。

10

【発明の概要】

【0010】

本発明はIRAK4の阻害剤として有用であり、増殖性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患および炎症性疾患の治療に有用である、式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

【0011】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグとを含む、医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明はまた、IRAK4の阻害を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、IRAK4の阻害方法を提供する。

20

【0013】

本発明はまた、増殖性、アレルギー性、自己免疫性および炎症性疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0014】

一の実施態様は、炎症性および自己免疫性疾患の治療方法であって、ここで炎症性疾患の治療がさらにより好ましい、ところの方法を提供する。特に、炎症性および自己免疫性疾患は、以下に限定されないが、クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患、グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ループス腎炎、皮膚ループス、乾癬、クリオピリン関連周期性症候群(CAPS)、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)、家族性地中海熱(FMF)、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、多発性硬化症、神経因性疼痛、痛風、痛風性関節炎を包含する。

30

【0015】

一の実施態様は痛風および痛風性関節炎の治療方法を提供する。

【0016】

別の好ましい実施態様は、2型糖尿病およびアテローム性動脈硬化症を含む、代謝性疾患の治療方法である。

40

【0017】

一の実施態様は、がんの治療方法であって、そのような治療を必要とする宿主に、治療的に効果的な量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与することを含む、方法を提供する。

【0018】

本発明はまた、療法において用いるための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを提供する。

50

【0019】

本発明はまた、がん治療用の医薬を製造するための、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグの使用を提供する。

【0020】

本発明はまた、式(I)の化合物または医薬組成物であって、該化合物または組成物を使用するための取扱説明書と一緒にキットに入れた化合物または組成物を提供する。

【0021】

本発明はまた、本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

10

【0022】

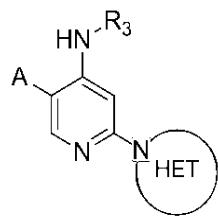
本発明のこれらの、および他の特徴は、開示が進むにつれて、拡充された形態にて述べられるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明の第1の態様は、式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

HETは、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イミダゾロ[4,5-b]ピリジニル、およびイミダゾロ[4,5-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そしてここで該ヘテロアリールは0ないし2個のR_bで置換され；

20

Aは、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリルまたはジヒドロイソキサゾリルであり、各々がR_aで置換され；

30

R₃は、C₂₋₃アルキル、C₂₋₃フルオロアルキル、C₃₋₄ヒドロキシアルキル、またはC₃₋₆シクロアルキル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびピラゾリルより選択される環状基であり、ここで該環状基は、F、-OH、C₁₋₂アルキル、および-CH₂CHF₂より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換され；

R_aは：

(i) H、F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆フルオロアルキル、C₁₋₄シアノアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル、C₁₋₅ヒドロキシ-フルオロアルキル、C₂₋₄アルケニル、C₁₋₆アミノアルキル、-(CH₂)₁₋₃NH_y、-(CH₂)₁₋₃NR_yR_y、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(C₂O)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-(CH₂CH₂O)₄H、-(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)NR_yR_y、-(CH₂)₁₋₃NR_yC(O)(C₁₋₃アルキル)、-CH₂C(O)O(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NH₂、-CH₂NR_yC(O)NH₂、-(CH₂)₁₋₂NR_yC(O)O(C₁₋₂アルキル)、-(CR_yR_y)₁₋₅OC(O)CH₂NR_yR_y、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂S(O)₂(

40

50

C_{1-3} アルキル)、 $-CH_2S(O)_2$ (フェニル)、または $-NH$ (アミノシクロヘキシリル)であるか；あるいは

(i i) $- (CH_2)_{0-3}R_z$ 、または $- (CH_2)_{0-1}C(O)R_z$ であり、ここで R_z は、 C_{3-6} シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ジオキソピリミジニル、ベンゾ [d] イミダゾリル、ベンゾ [d] チアゾリル、1,3-ジオキソラニル、または8-アザビシクロ [3.2.1] オクタニルであり、各々、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR_yR_y$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 $-CH$ (フェニル)₂、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-4}$ デューテロアルキル)、 $-C(O)(C_{1-5}$ ヒドロキシアルキル)、 $-C(O)(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-C(O)(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NR_yR_y$ 、 $-C(O)(フェニル)$ 、 $-C(O)(ビリジニル)$ 、 $-C(O)CH_2(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-C(O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-3}$ フルオロアルキル)、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、 $-OS(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；

R_b は、各々、H、C1、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、および $-C(O)NH_2$ より独立して選択され、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介してピリジニル基と結合し；および

R_y は、各々独立して、Hまたは C_{1-2} アルキルである] で示される少なくとも1の化合物またはその塩を提供する。

【0024】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

HETが、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、イミダゾロ[4,5-b]ピリジニル、およびイミダゾロ[4,5-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、ここで該ヘテロアリールは0ないし2個の R_b で置換され；

Aが、ピラゾリル、イミダゾリル、またはトリアゾリルであり、その各々が R_a で置換され；

R_3 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、または2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり；

R_a が：

(i) H、F、C1、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} シアノアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシフルオロアルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-6} アミノアルキル、 $- (CH_2)_{1-3}NH$ R_y 、 $- (CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH(OH)$ (フェニル)、 $-CH(CH_2OH)$ (フェニル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2$ (フェニル)、 $- (CH_2CH_2O)_4H$ 、 $- (CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}NH_2)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}NHC(O)NH_2)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ アルキル)、または $-CH_2S(O)_2$ (フェニル)であるか；あるいは

(ii) $- (CH_2)_{0-3}R_z$ 、または $-CH_2C(O)R_z$ であり、ここで R_z

は、C₃ - C₆ シクロアルキル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリル、ピロリジノイル、モルホリニル、ピロリジニル、フェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ジオキソピリミジニル、ベンゾ[d]イミダゾリル、またはベンゾ[d]チアゾリルであり、各々、F、-CN、-OH、-NR_yR_y、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ フルオロアルキル、-CH(フェニル)₂、-O(C₁ - C₄ アルキル)、-C(O)(C₁ - C₄ アルキル)、-C(O)(C₁ - C₄ デューテロアルキル)、-C(O)(C₃ - C₆ シクロアルキル)、-C(O)(C₁ - C₃ アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-C(O)(フェニル)、-C(O)(ピリジニル)、-C(O)CH₂(C₃ - C₆ シクロアルキル)、-C(O)O(C₁ - C₄ アルキル)、-NHCH(C₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OC(C₃)₃、-S(O)₂(C₁ - C₃ アルキル)、-OS(O)₂(C₁ - C₃ アルキル)、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される0ないし4個の置換基で置換され；

R_b が、各々、H、C₁、-CN、-NH₂、および-C(O)NH₂ より独立して選択され、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介してピリジニル基と結合し；および

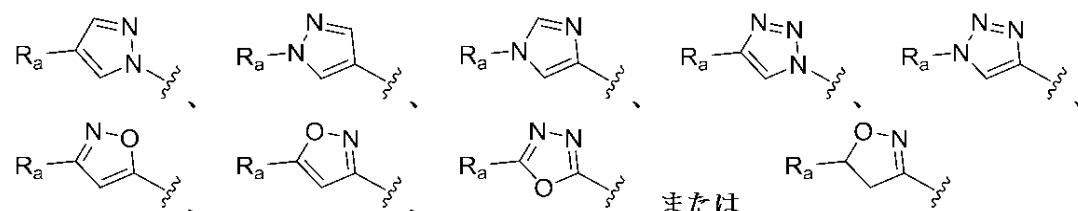
R_y が、各々独立して、HまたはC₁ - C₂ アルキルである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0025】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

A が

【化2】



であり；

R_a が：

(i) H、-CN、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₅ フルオロアルキル、C₁ - C₃ シアノアルキル、C₁ - C₅ ヒドロキシアルキル、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CHF(C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(CH₂OH)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂NHR_y、-C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(OCH₃)、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、-CH₂NR_yC(O)NH₂、-(CH₂)₁ - C₂NR_yC(O)O(C₁ - C₂ アルキル)、-CH₂CH₂N(CH₃)C(O)CH₃、-CH₂CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OCC(O)CH₂NR_yR、-(CH₂)₁ - C₅OCC(O)CH₂NR_yR、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃ であるか；

(ii) シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシルであって、-OH、C₁ - C₂ アルキル、-NH₂、-NHC(H₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)O(C₁ - C₃ アルキル)、および-NHC(H₂)CHF₂ より選択される0または1個の置換基で置換されるか；

10

20

30

40

50

(i i i) フェニルであって、F、-CN、-OH、-OCH₃、および-C(O)OCH₃より独立して選択される0または2個の置換基で置換されるか；

(i v) -CH₂ (シクロプロピル)、-CH₂ (ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂ (シクロブチル)、-CH₂ (オキセタニル)、-CH₂ (ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂ (モルホリニル)、-CH₂ (フェニル)、-CH₂ (フルオロフェニル)、-CH₂ (メトキシフェニル)、-CH₂ (ピリジニル)、-CH₂ (ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、-CH₂ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、-CH₂ (アセチルアゼチジニル)、-CH₂ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂ (モルホリニル)、-CH₂CH₂ (フェニル)、-CH₂CH₂ (ピリジニル)、-CH₂CH₂ (ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂ (フェニル)、-CH₂CH₂CH₂ (ピロリジニル)、-CH₂CH₂C(O) (モルホリニル)、-CH₂C(O) (ピペラジニル)、-CH₂C(O) (アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O) (メチルスルホニル ピペラジニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂ (フェニル)、-CH₂S(O)₂ (フェニル)、-C(O) (モルホリニル)、または-NH (アミノシクロヘキシル) であるか；

(v) ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、イミダゾリル、1,3-ジオキソラニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、またはアゼチジニルであって、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-C(O)シクロプロピル、-C(O)フェニル、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂ (シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-CH(CH₃)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される0ないし4個の置換基で置換されるか；あるいは

(vi) ピペリジニルであって、F、-OH、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)CF₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O) (ピリジニル)、-S(O)₂ (C₁-₂アルキル)、および-O-S(O)₂CH₃ より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換され；および

HET およびR₃は第1の態様にて定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0026】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

R_aが：

(i) H、-CN、C₁-₅アルキル、C₁-₃フルオロアルキル、C₁-₃シアノアルキル、C₁-₅ヒドロキシアルキル、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH) (フェニル)、-CH(CH₂OH) (フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O (メトキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(CH₃)₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂ (フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃ であるか；

(ii) シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシルであって、-OH、-CH₃、-NH₂、-NHC(H₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、および-NHC(O)OC(C

H_3C_3 より選択される0または1個の置換基で置換されるか；

(i) フェニルであって、 F 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換され；

(iv) $-\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{CH}_2$ (ジフルオロシクロプロピル)、 $-\text{CH}_2$ (シクロブチル)、 $-\text{CH}_2$ (オキセタニル)、 $-\text{CH}_2$ (ヒドロキシオキセタニル)、 $-\text{CH}_2$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2$ (フルオロフェニル)、 $-\text{CH}_2$ (メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2$ (ピリジニル)、 $-\text{CH}_2$ (ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、 $-\text{CH}_2$ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 $-\text{CH}_2$ (アセチルアゼチジニル)、 $-\text{CH}_2$ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、 $-\text{CH}_2$ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ジメチルピラゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (ピロリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (ピペラジニル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (アセチルピペラジニル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (メチルスルホニル ピペラジニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (フェニル)、または $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)であるか；

(v) ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、トリヒドロキシ-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、メチルイミダゾリル、またはアゼチジニルであって、各々が、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ シクロプロピル、 $-\text{C}(\text{O})$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される0または1個の置換基で置換されるか；あるいは

(vi) ピペリジニルであって、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (ピリジニル)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換され；

HET、A、およびBは第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0027】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

R_a が：

(i) H 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ (メトキシフェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ (メトキシフェニル)；

ニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHC₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(CH₃)₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NHC₃、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHC₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OOC(O)CH₂N(CH₃)₂、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか;

(i i) シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリであって、-OH、-CH₃、-NH₂、-NHCH₂CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCH₂CHF₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OCH₂CH₃、および-NHC(O)OC(CH₃)₃より選択される0または1個の置換基で置換されるか;

(i i i) フェニルであって、F、-CN、-OH、-OCH₃、および-C(O)OCH₃より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換されるか;

(i v) -CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂(シクロブチル)、-CH₂(オキセタニル)、-CH₂(ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(フルオロフェニル)、-CH₂(メトキシフェニル)、-CH₂(ピリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル ピロリジニル)、-CH₂(アセチルアゼチジニル)、-CH₂(ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂(メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(ピリジニル)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(ピロリジニル)、-C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(ピペラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O)(メチルスルホニル ピペラジニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、または-CH₂S(O)₂(フェニル)であるか;

(v) ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノイル、モルホリニル、ジオキソピリミジニル、イミダゾリル、アゼチジニル、1,3-ジオキソラニル、または8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルであって、各々、-OH、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-C(O)シクロプロピル、-C(O)フェニル、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂(シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-CH₂(フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより独立して選択される0ないし4個の置換基で置換されるか;あるいは

(v i) ピペリジニルであって、F、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CF₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)CH₂C(CH₃)₂OH、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、および-O-S(O)₂CH₃より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換され;および

HET、A、およびR₃は第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

R_aが：

(i) H、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(C₂H₅)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(C₂H₅)₂、-CH₂CH(C₂H₅)₃、-CH₂CH₂CH(C₂H₅)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFC₂H₅、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(OH)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-(CH₂)₄OH、-(CH₂)₅OH、-C(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OH 10
、-CH₂CH(C₂H₅)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)CH(C₂H₅)OH、-CH₂CH₂C(OH)₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH(C₂H₅)₂、-CH₂C(OH)CH(C₂H₅)₃、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(CH₂OH)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH=CH₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHC₂H₅、-CH₂N(C₂H₅)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(C₂H₅)₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-C(C₂H₅)₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHCH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか；

(ii) シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリであるか、-OH、-CH₃、-NH₂、-NHC₂H₅、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、および-NHC(O)OC(C₂H₅)₃より選択される0または1個の置換基で置換されるか；

(iii) フェニルであるか、F、-CN、-OH、-OCH₃、および-C(O)OCH₃より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換されるか；

(iv) -CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂(シクロブチル)、-CH₂(オキセタニル)、-CH₂(ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(フルオロフェニル)、-CH₂(メトキシフェニル)、-CH₂(ピリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル)ヒドロキシペリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル)ビロリジニル)、-CH₂(アセチルアゼチジニル)、-CH₂(ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂(メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂(ピリジニル)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(ピロリジニル)、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(ピペラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O)(メチルスルホニル)ピペラジニル)、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、または-CH₂S(O)₂(フェニル)であるか；

(v) ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、トリヒドロキシ-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、メチルイミダゾリル、またはアゼチジニルであるか、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(H₂C₂H₅)₂、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(C₂H₅)₂、-C(O)C(C₂H₅)₃、-C(O)CH₂(シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(C₂H₅)₃、-C 50

H(フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される0または1個の置換基で置換されるか；あるいは

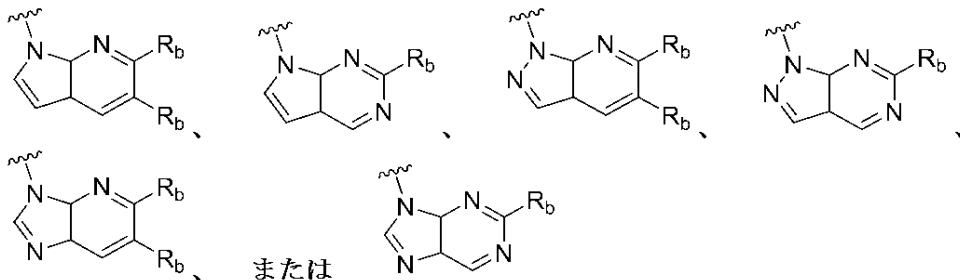
(v i) ピペリジニルであって、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₃、および-O-S(O)₂CH₃より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換され；および

HET、A、およびR₃は第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0029】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが：

【化3】



10

であり、A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、Cl、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0030】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化4】



20

であり；ならびにA、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、Cl、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、各々、Hおよび-CNより独立して選択される、ところの化合物も包含される。

【0031】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化5】



30

であり；ならびにA、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、Cl、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、各々、H、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物も包含される。

【0032】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

40

【化6】



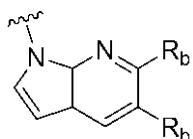
であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、C1、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、各々、H、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物も包含される。

【0033】

10

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化7】



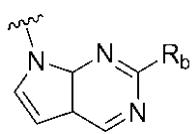
であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、C1、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。一方のR_bがHであり、他方のR_bが-CNである、化合物も包含される。

20

【0034】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化8】



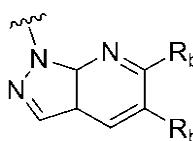
であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、H、C1、-CN、および-NH₂より選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bがHであるところの化合物も包含される。

30

【0035】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化9】



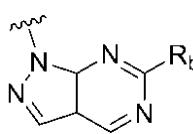
であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。一方のR_bがHであり、他方のR_bが-CNである、ところの化合物も包含される。

40

【0036】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化10】



であり、A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの

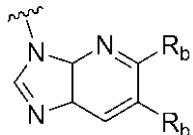
50

化合物またはその塩を提供する。R_bが、H、C1、-CN、および-NH₂より選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、各々、Hである、ところの化合物も包含される。

【0037】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化11】



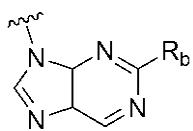
10

であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、各々、H、C1、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、各々、H、-CN、および-NH₂より独立して選択される、ところの化合物も包含される。

【0038】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化12】



20

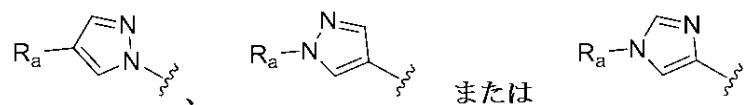
であり；A、R₃、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R_bが、H、C1、-CN、および-NH₂より選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R_bが、-NH₂である、ところの化合物も包含される。

【0039】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aがピラゾリルまたはイミダゾリルであり、各々がR_aで置換され；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化13】

30



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0040】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるピラゾリルであり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化14】

40

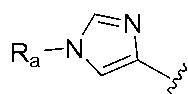


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0041】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるイミダゾリルであり；およびHET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化15】



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0042】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるトリアゾリルであり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化16】

10



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0043】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aがピラゾリルまたはトリアゾリルであり、各々がR_aで置換され；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0044】

20

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるイソキサゾリルであり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化17】



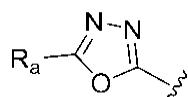
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0045】

30

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるオキサジアゾリルであり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化18】



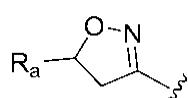
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0046】

40

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、AがR_aで置換されるジヒドロイソキサゾリルであり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化19】

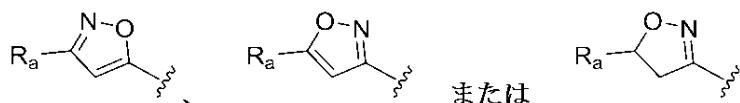


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0047】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aがイソキサゾリルまたはジヒドロイソキサゾリルであり、各々がR_aで置換され；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化20】



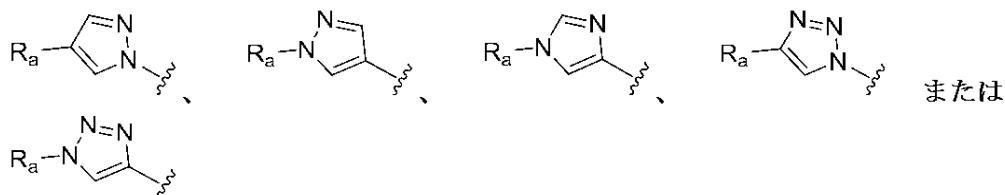
または

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0048】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化21】



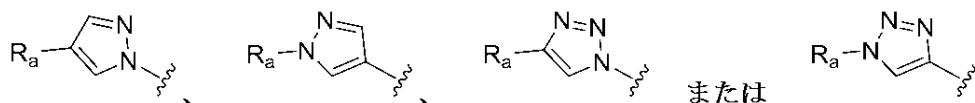
10

であり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0049】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化22】



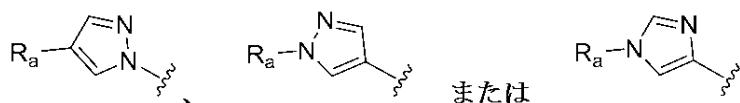
20

であり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0050】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化23】



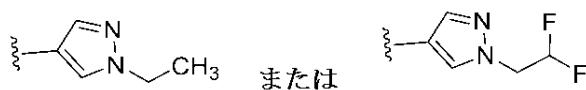
30

であり；HET、R₃、およびR_aが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0051】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、R₃が、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CH₂OH、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、

【化24】



40

であり；HETおよびAが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0052】

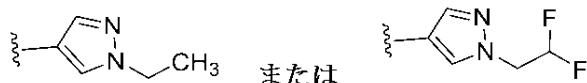
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、R₃が、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、または-CH(CH₃)CH₂OHであり；HETおよびAが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R₃が、-CH(CH₃)₂または-CH(CH₃)CH₂OHである、ところの化合物はこの実施態様に包含される。R₃が、-CH(CH₃)₂である、ところの化合物もこの実施態様に包含される。.

【0053】

50

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、R₃が、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、または2,2-ジフルオロエチルピラゾリルであり；HETおよびAが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。R₃が、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、

【化25】



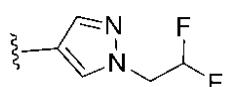
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

10

【0054】

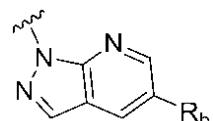
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、R₃が、-CH(CH₃)₂、シクロプロピル、または

【化26】



であり；HETが

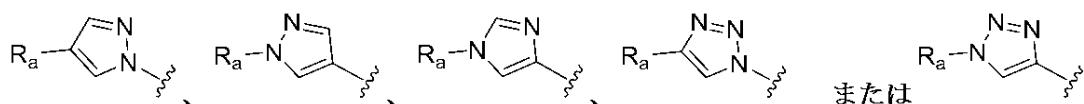
【化27】



であり；A、R_a、およびR_bが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

20

【化28】



または

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

30

【0055】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aがピラゾリルであり；HETがピラゾロ[3,4-b]ピリジニルおよびピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、該ヘテロアリールは0ないし2個のR_bで置換され；R₃が、-CH(CH₃)₂またはCH₂CHF₂であり；R_bが、各々独立して、Hまたは-CNである、ところの化合物またはその塩を提供する。Aが

【化29】



または

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。HETがピラゾロ[3,4-b]ピリジニルである、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

40

【0056】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化30】



または

50

であり；HETが

【化31】

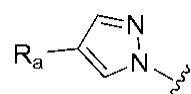


であり；R₃が、-CH(CH₃)₂または-CH₂CHF₂であり；R_aが-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂(フェニル)、-CH₂(オキセタニル)、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、またはピリジニルであり；およびR_bが、各々独立して、Hまたは-CNである、ところの化合物またはその塩を提供する。 10

【0057】

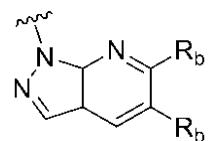
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化32】



であり；HETが

【化33】

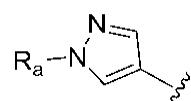


であり；R₃が、-CH(CH₃)₂であり；R_aが-CN、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂(フェニル)、またはピリジニルであり；およびR_bが、各々独立して、Hまたは-CNである、ところの化合物またはその塩を提供する。 20

【0058】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化34】



であり；HETが

【化35】

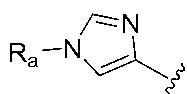


であり；R₃が、-CH(CH₃)₂または-CH₂CHF₂であり；R_aが-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂(オキセタニル)、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、またはピリジニルであり；R_bが、各々独立して、Hまたは-CNである、ところの化合物またはその塩を提供する。 40

【0059】

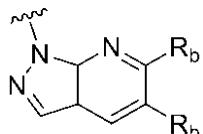
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化36】



であり；H E Tが

【化37】



10

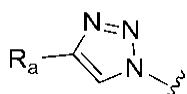
であり；R₃が、-CH(CH₃)₂であり；R_aが、H、-CH₂CH₃、-CH₂C
H₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C
H₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂C(CH
3)₂OH、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)NHC₃H₃、-CH₂(C₃
-₄シクロアルキル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(ピリジニル)、-CH₂(オキ
セタニル)、-CH₂(ヒドロキシオキセタニル)、-CH₂(アセチルアゼチジニル)
、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、アセチルア
ゼチジニル、またはピリジニルであり；R_bが、各々独立して、Hまたは-
CNである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0060】

20

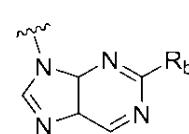
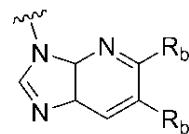
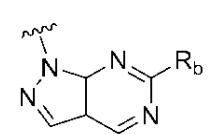
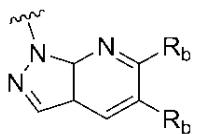
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化38】



であり；H E Tが：

【化39】



30

であり；R₃が、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)
CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒド
ロピラニル、またはジフルオロエチルピラゾリルであり；R_aが-CH₂CH₃、-CH
₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C
H₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH
、-CH₂CH(OH)CH₃、-C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄OH、-CH₂
C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-C(CH₃)(OH)CH
₂CH₃、-CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂
OH、-CH₂F、-CH₂CHFC₃、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂
CN、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂
NH₂、-C(CH₃)₂NH₂、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂OCH₃
、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂NHC(O)NH₂、-C(O)NH₂、-CH=C
H₂、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)
(フェニル)、-CH₂S(O)₂(フェニル)、アセチルアゼチジニル、シクロプロピ
ル、シクロペンチル、フェニル、ジメトキシフェニル、ピリジニル、シクロヘキシリ
(-NH₂、-NHC(O)CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHC(O)OCH₃、
または-NHC(O)OC(CH₃)₃で置換される)、あるいはピペリジニル(-CH
(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)OCH₃、および-C
(O)OC(CH₃)₃より選択される0または1個の置換基で置換される)であり；およ

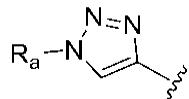
40

50

び R_b は、各々独立して、H、-CN、または-NH₂ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

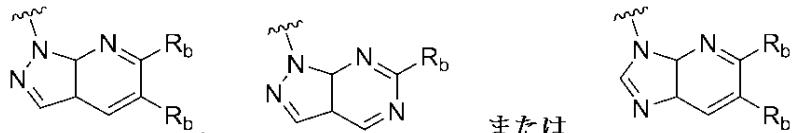
【0061】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが
【化40】



であり；HETが

【化41】



または

であり；R₃ が、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂OH、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、またはジフルオロエチルピラゾリルであり；R_a が(i) H、C₁₋₅アルキル、C₂₋₃フルオロアルキル、-CH₂CN、C₁₋₅ヒドロキシアルキル、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH(CH₂OH)(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH₂CH₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂CH(NH₂)CH₂(フェニル)、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃であるか；(ii)ヒドロキシクロペンチル、オキセタニル、またはシクロヘキシリル(-OHおよび-CH₃より選択される0または1個の置換基で置換される)であるか；(iii)フェニル(F、-CN、-OH、および-C(O)OCH₃より独立して選択される0ないし2個の置換基で置換される)であるか；(iv) -CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂(シクロブチル)、-CH₂(オキセタニル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(フルオロフェニル)、-CH₂(メトキシフェニル)、-CH₂(ブトキシカルボニルヒドロキシペリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニルピロリジニル)、-CH₂(ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂(メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂C(H₂)(ピリジニル)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(ピロリジニル)、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(ピベラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピベラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピベラジニル)、または-CH₂C(O)(メチルスルホニルピペラジニル)であるか；(v)ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラン、トリヒドロキシヒドロキシメチルテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、またはアゼチジニル(-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(C₂H₅)₂、-C(O)シクロプロピル、-C(O)フェニル、-C(O)CH₃、-C(O)CD₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)CH₂(シクロプロピル)、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-CH(C₂H₅)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される0または1個の置換基で置換される)であるか；あるいは(vi)ピペリジニル(F、-OH、-CH₃、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₃、および-O-S(O)₂CH₃より独立して選択される0ないし3個の置換基で置換される)であり；および

10

20

30

40

50

R_b が、各々独立して、H、C₁、-CN、-NH₂、または-C(=O)NH₂である、ところの化合物またはその塩を提供する。

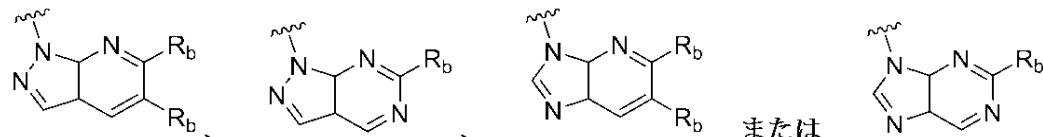
【0062】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが
【化42】



であり；HETが：

【化43】



であり； R_3 が、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₂O¹⁰H、-CH(CH₃)CH₂O²⁰H、-CH(CH₃)CH₂O³⁰H、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、またはジフルオロエチルピラゾリルであり； R_a が、H、C₁～₅アルキル、C₁～₃フルオロアルキル、C₁～₅ヒドロキシアルキル、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH(OH)CF₃、-(CH₂CH₂O)₄H、-CH₂OCH₃、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、または-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂NHC(O)NH₂、-C(O)NH₂、-CH=C(H₂)、-CH₂(シクロプロピル)、-CH₂(ジフルオロシクロプロピル)、-CH₂(シクロブチル)、-CH₂(オキセタニル)、-CH₂(モルホリニル)、-CH₂(フェニル)、-CH₂(フルオロフェニル)、-CH₂(メトキシフェニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル)ヒドロキシペリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニル)ビロリジニル)、-CH₂(ベンゾ[d]イミダゾリル)、-CH₂(メチルベンゾ[d]チアゾリル)、-CH₂CH₂(モルホリニル)、-CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)(フェニル)、-CH₂CH₂(ピリジニル)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂(CH₂OH)(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(フェニル)、-CH₂CH₂CH₂(ピロリジニル)、-CH₂CH(OH)CH₂(フェニル)、-CH₂CH(OH)CH₂O(メトキシフェニル)、-CH₂CH(OH)NH₂CH₂(フェニル)、-CH₂C(O)(モルホリニル)、-CH₂C(O)(ピペラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O)(アセチルピペラジニル)、-CH₂C(O)(メチルスルホニル)ピペラジニル)、-CH₂S(O)₂(フェニル)、アセチルアゼチジニル、シクロプロピル、シクロペンチル、ヒドロキシシクロペンチル、フェニル、オキセタニル、ジメトキシフェニル、ピリジニル；シクロヘキシリ(-OH、-CH₃、-NH₂、-NHC(O)CH₃、-NHCH(CH₃)₂、-NHCOCH₃、または-NHC(O)OC(CH₃)₃で置換される)；ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、トリヒドロキシ-ヒドロキシメチルテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ジオキソピリミジニル；フェニル(F、-CN、-OH、および-C(O)OCH₃より独立して選択されるOないし2個の置換基で置換される)；またはピペリジニル(F、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(HF₂)、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₂

10

20

30

40

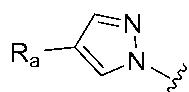
50

₃、および - O S (O)₂ C H₃ より独立して選択される 0 ないし 3 個の置換基で置換される) ; あるいはアゼチジニル (- C N、 - C H₃、 - C H₂ C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C (O) シクロプロピル、 - C (O) フェニル、 - C (O) C H₃、 - C (O) C D₃、 - C (O) C H (C H₃)₂、 - C (O) C (C H₃)₃、 - C (O) C H₂ (シクロプロピル)、 - C (O) O C H₃、 - C (O) O C (C H₃)₃、 - C H (フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される 0 または 1 個の置換基で置換される) であり; および R_b が、各々独立して、H、C₁、- C N、- N H₂、または - C (O) N H₂ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0063】

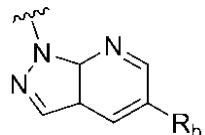
1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、H E T がピラゾロ [3,4 - b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され; A が

【化44】



であり; R₃ が - C H (C H₃)₂ であり; R_a が - C N、 - C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C F₃、 - C H₂ C H₂ O H、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C H₂ C N、 - C H₂ C H₂ C H₂ C N、 - C H₂ (フェニル)、またはピリジニルであり; および R_b が - C N である、ところの化合物またはその塩を提供する。H E T が

【化45】

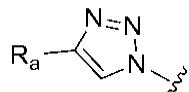


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0064】

1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、H E T が、ピラゾロ [3,4 - b] ピリジニル、ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジニル、イミダゾロ [4,5 - b] ピリジニル、およびイミダゾロ [4,5 - d] ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは 0 ないし 2 個の R_b で置換され; A が

【化46】



であり; R₃ が、 - C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C H (C H₃) C H₂ O H、 - C (C H₃)₂ C H₂ O H、 - C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C H₂ C H₂ C H₂ F、 - C H (C H₂ F)₂、 - C H₂ C H₂ C F₃、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、ジフルオロシクロブチル、フルオロシクロペンチル、ジフルオロシクロペンチル、フルオロシクロヘキシル、ヒドロキシシクロヘキシル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、フルオロテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびジフルオロエチルピラゾリルであり; R_a が (i) - C H₂ F、 - C H₂ O H、 - C H₂ N H₂、 - C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ O H、 - C H₂ C H₂ C N、 - C H₂ C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ C H F C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₂ C N、 - C H₂ C H (O H) C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₂ O H、 - C H₂ C H₂ C H₂ C H₃、 - C H₂ C H (O H) C H₂ C H₃、 - C (C H₃)₂ O H、 - C (C H₃)₂ N H₂、 - C H₂ C H (C H₃)₂、 - (C H₂)₄ O H、 - C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C (C H₃) (O H) C H₂

10

20

30

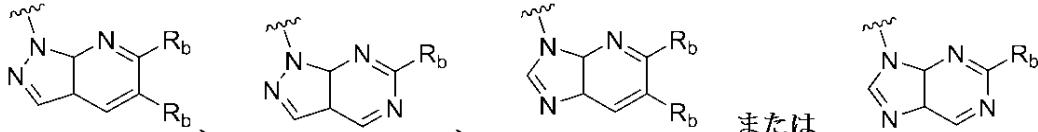
40

50

C H₃、 - C H₂ C H₂ C H (C H₃)₂、 - C H₂ C (C H₃) (O H) C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C H = C H₂、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ F、 - C H₂ C H F C (C H₃)₂ O H、 - C H₂ C H₂ C (C H₃) (O H) C H₂ O H、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O C (O) C H₂ N H₂、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O C (O) C H₂ N (C H₃)₂、 - C H₂ N H C H₃、 - C H₂ N (C H₃)₂、 - C H₂ N (C H₂ C H₃)₂、 - C H₂ C H₂ N H₂、 - C H₂ O C H₃、 - C H₂ C (O) C H₃、 - C H₂ N H C (O) N H₂、 - C H₂ C H₂ N H C (O) O C H₃、 または - C (O) N H₂; (i i) シクロプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシリ (- NH₂ で置換される)、 - N H C (O) C H₃、 - N H C (O) O C (C H₃)₃、 - N H C (O) O C H₃、 - N H C H (C H₃)₂、 - N H C H₂ C H₃、 または - N H C H₂ C H F₂; (i i i) フェニルまたはジメトキシフェニル; (i v) - C H₂ (モルホリニル)、 - C H₂ C H₂ (フェニル)、 - C H₂ S (O)₂ (フェニル)、 - C H₂ C H₂ (モルホリニル)、 または - C H₂ C H (O H) (フェニル); (v) アセトアゼチジニル、メチルイミダゾリル、ピリジニル、またはテトラヒドロピラニル; あるいは (v i) ピペリジニル (- C (O) N H₂、 - C (O) C F₃、 - C (O) C H₂ C (C H₃)₂ O H、 - C (O) O C (C H₃)₃、 - C (O) O C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C H₂ C H F₂、 - S (O)₂ C H₂ C H₃、 または - S (O)₂ C H₃ より選択される 0 ないし 1 個の置換基で置換される) であり; および R_b が、各々独立して、 C 1、 - C N、 および - N H₂ より選択される、 ところの化合物またはその塩を提供する。 H E T が:

10

【化 4 7】



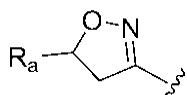
である、 ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0 0 6 5】

1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、 H E T がピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され; A が

30

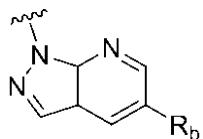
【化 4 8】



であり; R₃ が、 - C H₂ C H₃、 C H (C H₃)₂、 または - C H₂ C H F₂ であり; R_a が、 - C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O H、 または - C H₂ N H C (O) O C H₃ であり; および R_b が - C N である、 ところの化合物またはその塩を提供する。 H E T が

【化 4 9】

40

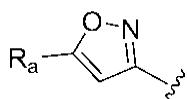


である、 ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0 0 6 6】

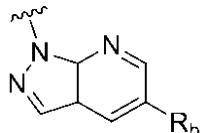
1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、 H E T がピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され; A が

【化 5 0】



であり；R₃が-C H(C H₃)₂であり；R_aが、-C H₂C(C H₃)₂O H、-C H₂C H₂C(C H₃)₂O H、モルホリニル、エチルモルホリニル、ピペリジニル、またはメチルスルホニルピペリジニルであり；およびR_bが-C Nである、ところの化合物またはその塩を提供する。H E Tが

【化 5 1】



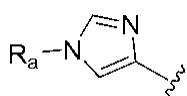
10

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0 0 6 7】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、H E Tがピラゾロ[3,4-b]ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールはR_bで置換され；Aが

【化 5 2】

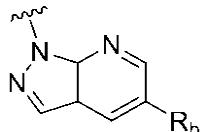


20

であり；R₃が-C H(C H₃)₂であり；R_aが、H、-C H₂C H₃、-C H₂C H₂C H₃、-C H(C H₃)₂、-C H₂C H(C H₃)₂、-C H₂C H F₂、-C H₂C(O)NH₂、-C H₂C H(O H)C H₃、-C H₂C H(C H₃)C H₂O H、-C H₂C H₂C(C H₃)₂O H、-C H₂C(O)NHC H₃、ピリジニル、アセチルアゼチジニル、-C H₂(アセチルアゼチジニル)、-C H₂(シクロプロピル)、-C H₂(シクロブチル)、-C H₂(オキセタニル)、-C H₂(ヒドロキシオキセタニル)、-C H₂(フェニル)、-C H₂(ピリジニル)、-C H₂C H₂C H₂(フェニル)、または-C H₂C(O)(モルホリニル)であり；およびR_bが-C Nである、ところの化合物またはその塩を提供する。H E Tが

30

【化 5 3】



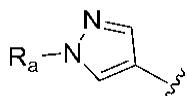
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0 0 6 8】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、H E Tがピラゾロ[3,4-b]ピリジニルおよびピラゾロ[3,4-d]ピリミジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは0ないし1個のR_bで置換され；Aが

40

【化 5 4】



であり；R₃が、-C H(C H₃)₂、またはジフルオロエチルピラゾリルであり；R_aが、-C H₂C H₃、-C H₂C H₂C H₃、-C H₂C H(C H₃)₂、-C H F₂、

50

- C H₂ C F₃、 - C H₂ C H₂ O H、 - C H₂ (オキセタニル)、シクロプロピル、またはテトラヒドロピラニルであり；および R_b が - C N である、ところの化合物またはその塩を提供する。H E T が

【化 5 5】



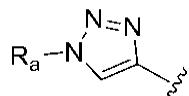
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0069】

10

1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、H E T が、ピロロ [2,3-b] ピリジニル、ピロロ [2,3-d] ピリミジニル、ピラゾロ [3,4-b] ピリジニル、およびイミダゾロ [4,5-b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは 0 ないし 2 個の R_b で置換され；A が

【化 5 6】



であり；R₃ が、- C H₂ C H₃、- C H (C H₃)₂、- C H (C H₃) C H₂ O H、シクロプロピル、テトラヒドロピラニル、エチルピラゾリル、およびジフルオロエチルピラゾリルであり；R_a が：(i) - C H₃、- C H₂ C N、- C H₂ C H₃、- C H₂ C H₂ O H、- C H₂ C H F₂、- C H₂ C H₂ N H₂、- C H₂ C H₂ S (O)₂ C H₃、- C H₂ C H₂ O C H₃、- C H₂ C H₂ O C H₂ C H₃、- C H₂ C H₂ N (C H₃)₂、- C H₂ C H₂ C H₃、- C H (C H₃)₂、- C (C H₃)₃、- C H₂ C H (O H) C H₃、- C H₂ C H₂ C H₂ O H、- C H₂ C H (C H₃) O H、- C H₂ C H (O H) C H₂ O H、- C H₂ C H F C H₃、- C H₂ C H₂ C H₂ F、- C H₂ C H (O H) C F₃、- C H₂ C H (O H) C H₂ O C H₂ C H₃、- C H₂ C H₂ C H₂ N H₂、- C H₂ C H (O H) C H₂ O C H₃、- C H₂ C (C H₃)₂ O H、- (C H₂)₄ O H、- C H (C H₃) C H (C H₃) O H、- C H₂ C H₂ C H (C H₃)₂、- C H₂ C (C H₃) (O H) C H₂ C H₃、- C H₂ C H (O H) C H (C H₃)₂、- C H₂ C H₂ C (C H₃)₂ O H、- (C H₂)₅ N H₂、- C H₂ C (O) C H₃、- C H₂ C (O) O C H₂ C H₃、- C H₂ C H (O H) (フェニル)、- C H (C H₂ O H) (フェニル)、- C H₂ C H (O H) C H₂ (フェニル)、- C H₂ C H (O H) C H₂ O (メトキシフェニル)、または- (C H₂ C H₂ O)₄ H；(ii) オキセタニルまたは C 5 - 6 シクロアルキル (- O H、- C H₃、- N H₂、- N H C H₂ C H F₂、- N H C (O) O C H₃、および- N H C (O) O C (C H₃)₃ より独立して選択される 0 ないし 2 個の置換基で置換される)；(iii) フェニル (F、- O H、- C N、- C (O) O C H₃、および- N H C (O) O C (C H₃)₃ より独立して選択される 0 ないし 2 個の置換基で置換される)；(iv) - C H₂ (シクロプロピル)、- C H₂ (ジフルオロシクロプロピル)、- C H₂ (シクロブチル)、- C H₂ (オキセタニル)、- C H₂ (フェニル)、- C H₂ (フルオロフェニル)、- C H₂ (メトキシフェニル)、- C H₂ (ブトキシカルボニルピロリジニル)、- C H₂ (ブトキシカルボニル ヒドロキシペリジニル)、- C H₂ (ベンゾ [d] イミダゾリル)、- C H₂ (メチルベンゾ [d] チアゾリル)、- C H₂ C H₂ (モルホリニル)、- C H₂ C H₂ (フェニル)、- C H₂ C H₂ (ジメチルピラゾリル)、- C H₂ C H₂ (ピリジニル)、- C H₂ C H₂ C H₂ (フェニル)、- C H₂ C H₂ C H₂ (ピロリジニル)、- C H₂ C (O) (モルホリニル)、- C H₂ C (O) (ピペラジニル)、- C H₂ C (O) (アセトピペラジニル)、- C H₂ C (O) (メチルスルホニルピペラジニル)、または- C H₂ C H (N H₂) C H₂ (フェニル)；(v) ピリジニル、シアノピリジニル、テトラヒドロフラニル、

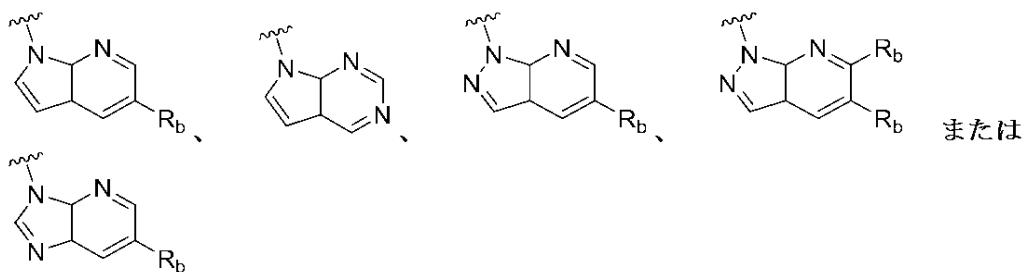
30

40

50

テトラヒドロピラニル、ヒドロキシテトラヒドロフラニル、トリヒドロキシ - ヒドロキシメチルテトラヒドロピラニル、アセトピロリジニル、メチルピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、またはアゼチジニル (- C N、- CH₃、- CH₂CH₃、- CH(CH₃)₂、- C(O)(シクロプロピル)、- C(O)(フェニル)、- C(O)CH₃、- C(O)CD₃、- C(O)CH(CH₃)₂、- C(O)C(CH₃)₃、- C(O)CH₂(シクロプロピル)、- C(O)OCH₃、- C(O)OC(CH₃)₃、- C(H)(フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリミジニルより選択される 0 ないし 1 個の置換基で置換される) ; あるいは (v i) ピペリジニル (F、- OH、- CH₃、- C(O)CH₃、- C(O)CH₂CH₃、- C(O)C(CH₃)₃、- C(O)OC(H₃)₃、- C(O)OCH₂CH₃、- C(O)OC(CH₃)₃、- C(O)(ピリジニル)、- S(O)₂CH₃、および - OS(O)₂CH₃ より独立して選択される 0 ないし 3 個の置換基で置換される) であり ; および R_b が、C1、- CN、- NH₂、または - C(O)NH₂ である、ところの化合物またはその塩を提供する。HET が :

【化 5 7】

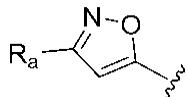


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0070】

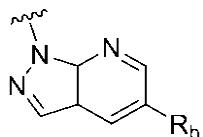
1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、HET がピラゾロ [3,4-b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され ; A が

【化 5 8】



であり ; R₃ が - CH(CH₃)₂ であり ; R_a が、- CH(CH₂OH)₂、- CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、- CH₂CH₂CH₂NHCH₃、- CH₂CH₂CH₂N(C₂H₅)C(O)CH₃、モルホリニル、ピペリジニル、アセチルピペリジニル、アセトアミドシクロヘキシル、((メトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル、ジフルオロピペリジニル、ヒドロキシピペリジニル、ジメチルモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、アセチルピロリジニル、フルオロ - アセチルピペリジニル、メトキシカルボニルピペリジニル、アゼチジニル、アセチルアゼチジニル、メトキシカルボニルアゼチジニル、ジメチル - 1,3 - ジオキソラニル、またはアセチル - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタニルであり ; および R_b が - CN である、ところの化合物またはその塩を提供する。HET が

【化 5 9】



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

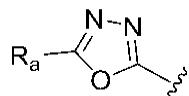
【0071】

1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、HET がピラゾロ [3,4-b] ピリジ

50

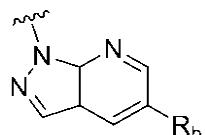
ニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式(Ⅰ)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールはR_bで置換され；Aが

【化 6 0】



であり； R_3 が $-CH(CH_3)_2$ であり； R_a が $-C(O)$ (モルホリニル) または $-NH$ (アミノシクロヘキシリル) であり；および R_b が $-CN$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。HET が

【化 6 1】



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

(00721)

- 5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1
 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (15) ; 1 - (5 - (1 - (シクロプロピルメチ
 ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジ
 ン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (16)
 ; 1 - (5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 -
 (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (17) ; 1 - (5 - (1 - (tert - ブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (18) ; 1 - (4 - (イソプロ
 ピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリ
 ジン - 5 - カルボニトリル (19) ; 1 - (5 - (1 - (2 - フルオロフェニル) - 1 H
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イ
 ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20) ; 1 - (4
 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル
) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (21 および 22) ; 3 - (5 - (1 - (t
 ert - ブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
 ノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリ
 ル (23) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピ
 ラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) -
 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (24) ; 6 - アミノ - 1
 - (5 - (1 - シクロヘキシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イ
 ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5
 - カルボニトリル (25) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 ,
 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (26) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 5 - (1 - (シクロプロピルメチル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン
 (27) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾー
 ル - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [
 3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (28) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (1 - (3
 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カ
 ルボニトリル (29) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (30) ; 1 - (5 - (1 - ((2 , 2 - ジフルオ
 ロシクロプロピル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソ
 プロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 -
 カルボニトリル (31 および 32) ; 6 - アミノ - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) -
 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (33) ; 1 - (4 - (シ
 クロプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イ
 ル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
 ル (34) ; 6 - アミノ - 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル -
 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (35) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ
 10
 20
 30
 40
 50

[3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - シクロプロビル - 5 - (1 - プロピル - 1 H
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (3 6) ; 1 - (5 - (1
 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
 7) ; 3 - (5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イ
 ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6
 - カルボニトリル (3 8) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 1 - イル) - 5 - (1 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イ
 ソプロピルピリジン - 4 - アミン (3 9) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (10
 1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H
 - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (4 0) ; 1 - (4 - (イソブ
 ロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 , 3 , 3 - トリフォルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (4 1) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 ,
 3 , 3 - トリフォルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン
 - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (4 2) ;
 3 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 -
 カルボニトリル (4 3) ; 1 - (5 - (1 - (3 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 4) ; 3 - (5 - (1 - (20
 3 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カル
 ボニトリル (4 5) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (1 - (3 - フルオロプロピル) - 1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 6) ; 1 - (5 -
 (1 - (シアノメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カル
 ボニトリル (4 7) ; 1 - (5 - (1 - (4 - フルオロブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト리
 アゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 8) ; 1 - (5 - (1 - プロピル
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン
 - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5
 - カルボニトリル (4 9) ; 3 - (5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール
 - 4 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2
 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (5 0) ; 6 -
 アミノ - 1 - (5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 -
 ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 1) ; (S) - 1 - (4 - ((40
 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジ
 ジン - 5 - カルボニトリル (5 2) ; (S) - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2
 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (5
 3) ; 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 4) ; 3 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (1
 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H -
 イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (5 5) ; 1 - (4 - (イソブ
 ロピルアミノ) - 5 - (1 - フェネチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリ
 50

ジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 6) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - フェネチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (5 7) ; 1 - (4 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (5 9) ; 1 - (4 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 0) ; 3 - (4 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (6 1) ; 9 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 9 H - ブリン - 2 - アミン (6 2) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 3) ; 1 - (5 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 4) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 5) ; (R) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 6) ; 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (6 7) ; (R) - 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (6 8) ; (S) - 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (6 9) ; (S) - 6 - アミノ - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (7 0) ; (S) - 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (7 1) ; (S) - 3 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (7 2) ; 3 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (7 4) ; 3 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (7 3 および 7 5) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 10

) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (7 6 および 7 7) ; 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (7 8 および 7 9) ; 1 - (5 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシクロペンチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 0 および 8 2) ; 3 - (5 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシクロペニチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (8 1 および 8 3) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 4) ; (R) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 5) ; (R) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 6) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 7) ; 1 - (5 - (1 - ((2 R , 3 S) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 8 および 8 9) ; 1 - (5 - (1 - ((2 S , 3 S) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 0 および 9 1) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 2 および 9 3) ; 3 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (9 4 および 9 5) ; 1 - (5 - (1 - ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 6) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 7) ; エチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセタート (9 8) ; (R) - tert - ブチル 2 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (9 9) ; 1 - (5 - (1 - (1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 1) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル) - 1 10
20
30
40
50

H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (102) ; 1 -
 (5 - (1 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル)
 - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
 リジン - 5 - カルボニトリル (103) ; 1 - (5 - (1 - (3 - シアノ - 4 - フルオロ
 フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (104) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラ
 ン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1
 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (105) ; 1 - (4 - (イ
 ソプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) メ
 チル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (106) ; 1 - (5 - (1 - ベンジ
 ル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン
 - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (107)
 ; 1 - (5 - (1 - ((1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチル) - 1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (108) ; 1 - (5
 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 -
 (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (109) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (4
 - メトキシベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (110) ; 1 - (5
 - (1 - (2 - シアノピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (111) ; 1 - (5 - (1 -
 (4 - フルオロベンジル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソブ
 ロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カ
 ルボニトリル (112) ; tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イ
 ル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (113) ; 1 - (5 - (1 - (5 - アミノベンチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (114) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ)
 - 5 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (115) ; 1 - (4
 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 1 H - 1
 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - カルボニトリル (116) ; 1 - (5 - (1 - (シクロブチルメチル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (117) ;
 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (118) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミ
 ノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ル - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カ
 ルボニトリル (119) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (ピリ
 ジン - 4 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (120) ; 1 -
 10
 20
 30
 40
 50

(4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (121) ; 1 - (5 - (1 - (2 - エトキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (122) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (123) ; 1 - (5 - (1 - (4 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (124) ; 1 - (5 - (1 - (5 - ヒドロキシベンチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (125) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (126) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (127) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (128) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (129) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (130) ; 1 - (5 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (131) ; tert - ブチル 4 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) - 4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - カルボキシラート (132) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (133) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (134) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (135) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェノキシ) プロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (136) ; 1 - (5 - (1 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシブロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (137) ; 1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (138) ; 1 - (5 - (1 - (2 - シクロプロピルアセチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] 10
20
30
40
50

] ピリジン - 5 - カルボニトリル (139) ; 1 - (5 - (1 - (1 - トリデューテロアセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (140) ; 1 - (5 - (1 - (1 - シアノアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (141) ; メチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (142) ; 1 - (5 - (1 - (1 - ベンゾイルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (143) ; 1 - (5 - (1 - (1 - イソブチリルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (144) ; 1 - (5 - (1 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (145) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - ピバロイルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (146) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (147) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (148) ; 1 - (5 - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (149) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2TFA (151) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (152) ; 3 - (5 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (153) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (154) ; 1 - (3 - (4 - (6 - (5 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン (155) ; 3 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (156) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (157 および 50

158) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルペリジン - 4 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(159) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルペリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(160および161) ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル・TFA(162) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル・2TFA(163) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(164) ; 2 - (5 - クロロ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン(165) ; 1 - (5 - (1 - (2 - フルオロプロピル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(166および167) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(168) ; (R) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(169) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソプロピル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(170) ; 1 - (5 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(171) ; 1 - (5 - (1 - (2 - アミノエチル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(172) ; 1 - (5 - (1 - (2 - シアノフェニル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(173) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(174) ; メチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 1 - イル) ベンゾアート(175) ; (3R,4S) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシラート(176) ; 1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 3 - ヒドロキシペリジン - 4 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(177) ; 1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシペリジン - 4 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(178) ; 1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルペリジン - 4 - イル) - 1H - 1,2,3 -トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - 50

イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (179) ; (3 R , 4 S) - エチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (180) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル メタンスルホナート (182) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピコリノイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (183) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ニコチノイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (184) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソニコチノイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (185) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (186) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボキシアミド (187) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (188) ; (3 S , 4 R) - エチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (189) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (190) ; 1 - (5 - (1 - ((3 S , 4 R) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (191) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (192) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (193) ; 1 - (5 - (1 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (194) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (195) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (10
20
30
40
50

1 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (196) ; 1 - (5 - (1 - ((トランス) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (197) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (198 および 203) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (199 および 204) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (200 および 206) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((トランス) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - (3 R , 4 R) - メチル - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (201 および 205) ; (3 R , 4 R) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル メタンスルホナート (202) ; 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (207) ; 1 - (5 - (1 - ((3 R , 4 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピバロイルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (205 および 206) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((トランス) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (207) ; (トランス) - メチル - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート (208) ; 1 - (5 - (1 - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (209) ; 1 - (5 - (1 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (210 および 211) ; tert - ブチル ((トランス) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) カルバマート (212) ; 1 - (5 - (1 - イソプロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (213) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (214 および 215) ; 1 - (5 - (1 - ((1 S , 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) 50

) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (216) ; 2 - (5 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) -
 5 - (1 - イソペンチル - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピ
 ルピリジン - 4 - アミン (217) ; 2 - (5 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
 ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - プロピル - 1H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (218) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミ
 ノ) - 5 - (1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1
 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (219) ; 1 - (5 - (1H - イミダゾール -
 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール -
 5 - カルボニトリル (220) ; 1 - (5 - (1 - イソブチル - 1H - イミダゾール - 4
 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (221) ; (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒド
 ロキシプロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリ
 ジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (222)
 ; 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール -
 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (223) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ)
 - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (224) ; 1 -
 (5 - (1 - イソプロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
 ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ
 ル (225) ; 1 - (5 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1H - イミダゾール -
 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (226) ; 1 - (5 - (1 - エチル - 1H - イ
 ミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (227) ; (S) - 1 - (5 - (1 -
 (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 -
 (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (228) ; 1 - (5 - (1 - (シクロプロピルメチル) - 1H -
 イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (229) ; 1 - (5 - (1 - ベ
 ンジル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (330) ; 1 -
 (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) - 1
 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
 リジン - 5 - カルボニトリル (331) ; 1 - (5 - (1 - ((3 - ヒドロキシオキセタ
 ン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (332) ; 1 - (5 - (1 - (シクロブチルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル
) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b]
 ピリジン - 5 - カルボニトリル (333) ; 1 - (5 - (1 - ((1 - アセチルアゼチジ
 ン - 3 - イル) メチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (334) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イルメチ
 ル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (335) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) -
 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン
 - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (336)
 ; 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル)
 - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル)
 10
 20
 30
 40
 50

アセトアミド(337) ; 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド(238) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(239) ; 1 - (5 - (1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(240) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3 - フェニルプロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(241) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(242) ; 1 - (5 - (4 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(243) ; 1 - (5 - (4 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(244) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(245) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(246) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(247) ; 1 - (5 - (3 - シアノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(248) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(249) ; 1 - (5 - (3 - (シアノメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(250) ; 1 - (5 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(251) ; 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(252) ; 1 - (5 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(253) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(254) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(255) ; 1 - (4 - (1 - (2,2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(256) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(257) ; 1 - (5 - (1 - イソブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(258) ; 1 - (5 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾー

10

20

30

40

50

ル - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 5 9) ; 1 - (5 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 1) ; N - イソプロピル - 2 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 5 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 6 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 3) ; 1 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 4) ; 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 5 および 2 6 8) ; 1 - (5 - (4 - シクロペンチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 6) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 7) ; 1 - (4 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 9) ; N - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 7 0 および 2 7 1) ; (R) - 1 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 2) ; (S) - 1 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 3) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 4 および 2 7 5) ; 1 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 7 6) ; 3 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 7 7) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2 7 8) ; 9 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - アミン (2 7 9) ; 6 - アミノ - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 0) ; 6 - アミノ - 1 - (4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 8 1) ; 2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - 10
 20
 30
 40
 50

イル) - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -
 イル) ピリジン - 4 - アミン (282) ; 1 - (5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (283) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (メトキシメチル) - 1 H -
 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 -
 b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (284) ; (S) - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシ
 プロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボ
 ニトリル (285) ; (R) - 3 - (4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミ
 ノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (286) ; 1 -
 (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H
 - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (287) ; 3 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシブ
 ロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2
 88) ; 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (289) ; 3 - (5 - (4 - (2 - フルオロブ
 ロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (2
 90) ; 3 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾ [4 ,
 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (291) ; 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロブ
 ロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2
 92) ; 9 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 2 - ア
 ミン (293) ; 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア
 ゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (294) ; 1 - (5 - (4 - (ヒドロ
 キシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)
 ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (295) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ
 ゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (296) ; 1 - (4 - (イソプロピルア
 ミノ) - 5 - (4 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2
 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (297) ; 1
 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (298) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ)
) - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2
 99) ; 1 - (5 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)
 - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ
 リジン - 5 - カルボニトリル (300) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4
 - (モルホリノメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イ
 尔) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (301) ; 1 - (50
 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4

トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 2) ; 1 - (5 - (4 - (3 - シアノプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 3) ; 1 - (5 - (4 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 4) ; 1 - (5 - (4 - エチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 6) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 7) ; 1 - (5 - (4 - (2 - アミノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 8) ; 1 - (5 - (4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 2 9) ; 1 - (5 - (4 - アリル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 1) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルスルホニル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 2) ; tert - ブチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (3 3 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 HC1 (3 3 4) ; 1 - (5 - (4 - (1 - アセチルペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 5) ; 1 - (5 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 6) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - イソプロピルペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 7) ; メチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (3 3 8) ; 1 - (5 - (4 - (1 - アセチルアセチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 3 9) ; 1 - (5 - (4 - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 4 0) ; N - ((1 s , 4 s) - 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 50

3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキシリ) アセトアミド
 (3 4 1) ; tert - ブチル ((1 s , 4 s) - 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン -
 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキシリ) カルバマート
 (3 4 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((1 s , 4 s) - 4 - (10
 イソプロピルアミノ) シクロヘキシリ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
 4 3) ; メチル ((1 s , 4 s) - 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [10
 3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロヘキシリ) カルバマート (3 4 4)
 ; (±) - 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1
 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 4 5) ; 1 -
 (5 - (4 - (1 - (エチルスルホニル) ピベリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 4 6) ; 1 - (4 - ((3 , 3 -
 ジフルオロシクロベンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル)20
) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 4 7) ; 1 - (4 - (シクロプロピル
 アミノ) - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (3 4 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 -
 モルホリノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 4 9) ; 4 - (1 -
 (6 - (6 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 4 - (30
 イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル
) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (3 5 0) ; 1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 -
 メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミ
 ノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - アミン (3
 5 1) ; メチル (2 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリ
 ジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 4 - イル) エチル) カルバマート (3 5 2) ; 1 - (4 - (シクロプロ
 ピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボ
 ニトリル (3 5 3 および 3 5 4) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (30
 テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
 5 5) ; 1 - (5 - (4 - ((1 s , 4 s) - 4 - (エチルアミノ) シクロヘキシリ) -
 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 6) ; 4 -
 (1 - (6 - (5 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 -
 (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 -
 イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (3 5 7) ; 1 - (5 - (4 - ((1 s , 4 s) -
 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) シクロヘキシリ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 8) ; 1 - (5 - (4 - (3 -
 ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 -
 (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b]40
 ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 5 9) ; 1 - (5 - (4 - (1 - (3 - ヒドロキシ -
 3 - メチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -
 50

イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 0) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 1) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 2) ; 1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 3) ; 1 - (4 - ((3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 4) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 5) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 6) ; 1 - (4 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 7) ; 1 - (4 - (((1 S , 3 S) - 3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 8) ; 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 6 9) ; 1 - (4 - ((3 - フルオロプロピル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 0) ; 6 - アミノ - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 1) ; 1 - (4 - (((1 S , 3 R) - 3 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 2) ; (R) - 1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 3) ; 1 - (4 - (((1 r , 4 r) - 4 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 4) ; 1 - (4 - (((1 R , 2 S) - 2 - フルオロシクロペンチル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 5) ; (S) - 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 6) ; 1 - (4 - ((1 , 3 - ジフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H 10
20
30
40
50

- 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 7) ; 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H
 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン
 - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イ
 ル グリシナート (3 7 8) ; 1 - (4 - ((4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イ
 ル) アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン
 - 5 - カルボニトリル (3 7 9) ; 4 - (1 - (6 - (6 - アミノ - 1 H - ピラゾロ [3
 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (3 8 0 10
) ; 1 - (4 - ((1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 5 - (4 -
 (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル)
 ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
 (3 8 1) ; 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト
 リアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イル シクロプロパンカルボキシラート
 (3 8 2) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3
 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - ((1 - メチルシクロプロピル) アミノ) ピリジン -
 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 3) ;
 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) -
 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4
 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - イル ジメチルグリシナート (3 8 4) ; 1 - (5 -
 (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イ
 ル) - 4 - (((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ピリジン - 2
 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 5) ; 1
 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル
) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 -
 イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 6) ; (S
) - 1 - (5 - (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 -
 トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
 ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 7) ; (R) - 1 - (5 -
 (4 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 8 8) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ
 - 3 - メチルブチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (プロピルア
 ミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト
 リル (3 8 9) ; 1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラ
 ゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 9 0) ; 1 - (5 - (1 - (1 - ア
 セチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イ
 ソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5
 - カルボニトリル (3 9 1) ; 1 - (5 - (1 - ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘ
 キシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3
 9 2) ; メチル ((1 r , 4 r) - 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [
 3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル)
 - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) シクロヘキシル) カルバマート (3 9 3)
 ; 1 - (5 - (1 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) アミノ) シ
 クロヘキシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ
) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 50

□ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 4) ; N - (3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) プロピル) - N - メチルアセトアミド (4 1 5) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 6) ; (R) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピロリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 7) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 8) ; 1 - (5 - (3 - (8 - アセチル - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 1 9) ; (R) - 1 - (5 - (3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 0) ; 1 - (5 - (3 - (1 - アセチル - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 1) ; 1 - (5 - (3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 2) ; 1 - (5 - (3 - (6 , 6 - ジメチルモルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 3) ; 1 - (5 - (3 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 4) ; 1 - (5 - (3 - ((2 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 5) ; 1 - (5 - (3 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 6) ; (S) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルアゼチジン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 7) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (モルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 8) ; 1 - (5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) イソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 2 9) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 0) ; (S) - 1 - (5 - (5 - (4 - エチルモルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 1) ; (S) - 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 2) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 3) ; 1 - (5 - (5 - ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロ 10 20 30 40 50

ヘキシル)アミノ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 4) ; 1 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 5) ; メチル ((3 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 5 - イル)メチル)カルバマート (4 3 6) ; 1 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 7) ; 1 - (5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル)イソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 3 8 および 4 3 9) ; 1 - (4 - (エチルアミノ) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 4 0 および 4 4 1) ; および 1 - (4 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル)アミノ) - 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4 , 5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 4 2 および 4 4 3) より選択される。

【 0 0 7 3 】

10

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.6 \mu M$ である化合物を提供する。

【 0 0 7 4 】

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.1 \mu M$ である化合物を提供する。

【 0 0 7 5 】

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.05 \mu M$ である化合物を提供する。

【 0 0 7 6 】

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.025 \mu M$ である化合物を提供する。
。

【 0 0 7 7 】

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.015 \mu M$ である化合物を提供する。
。

30

【 0 0 7 8 】

1の実施態様は、IRAK4 IC₅₀ 値が $\leq 0.01 \mu M$ である化合物を提供する。

【 0 0 7 9 】

定義

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者によってさらに容易に理解されるであろう。明瞭にするのに、別個の実施態様に関連して前後に記載される本発明の特定の特徴を合わせて一の実施態様を形成してもよいことが分かるであろう。反対に、簡潔にするために、単一の実施態様に関連して記載される本発明の種々の特徴をそのサブコンビネーションを形成するのに合わせてもよい。ここで同定される実施態様は例示を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。

40

【 0 0 8 0 】

本願明細書にて特記されない限り、单数は複数をも包含して言及するものである。例えば、「a」および「a n」は、一または一以上のいずれをもいう。

【 0 0 8 1 】

本明細書で用いるように、「化合物」なる語は、少なくとも 1 つの化合物をいう。例えば、式 (I) の化合物は、式 (I) の化合物および式 (I) の 2 個以上の化合物を包含する。

【 0 0 8 2 】

特に断りがなければ、原子価が満たされていないヘテロ原子はいずれも、原子価を満た

50

すのに十分な水素原子を有するものとされる。

【0083】

ここに記載の定義は、出典明示により本願明細書の一部とされる、特許、特許出願および／または特許出願公報のいずれに記載の定義にも優先する。

【0084】

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、（特定の場合で限定されない限り）個々に、またはより大きな基の一部として、明細書を通して使用される用語に適用される。

【0085】

本願明細書を通して、その基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するよう10に当業者により選択され得る。

【0086】

当該分野にて使用される慣習に従って、

【化62】



は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である、結合を表すのに、本願明細書の構造式にて使用される。

【0087】

「シアノ」なる語は基 - CNをいう。

20

【0088】

「アミノ」なる語は基 - NH₂をいう。

【0089】

「オキソ」なる語は = Oをいう。

【0090】

ここで使用される「アルキル」なる語は、例えば、1～12個の炭素原子、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を含有する、分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例は、以下に限定されないが、メチル (Me)、エチル (Et)、プロピル (例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル (例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチル) およびペンチル (例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチルおよび4-メチルペンチルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定の基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「C₁～₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を意味する。

30

【0091】

ここで使用される場合に「フルオロアルキル」なる語は、1または複数のフッ素原子で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包含するものとする。例えば、「C₁～₄フルオロアルキル」は、1または複数のフッ素原子で置換された、C1、C2、C3、およびC4アルキル基を包含するものとする。フルオロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、-CF₃および-CH₂CF₃を包含する。

40

【0092】

「シアノアルキル」なる語は、1または複数のシアノ基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「シアノアルキル」は-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、およびC₁～₄シアノアルキルを包含する。

【0093】

「アミノアルキル」なる語は、1または複数のアミノ基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「アミノアルキル」は-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、およびC₁～₄アミノアルキルを包含する。

【0094】

50

「ヒドロキシアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシル基で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシアルキル」は $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ および C_{1-4} ヒドロキシアルキルを包含する。

【0095】

「ヒドロキシ-フルオロアルキル」なる語は、1または複数のヒドロキシル基、および1または複数のフッ素原子で置換されている、分岐鎖および直鎖の両方の飽和アルキル基を包含する。例えば、「ヒドロキシ-フルオロアルキル」は $\text{-CHFCCH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CHFC(CH}_3)_2\text{OH}$ 、および C_{1-4} ヒドロキシ-フルオロアルキルを包含する。

【0096】

ここで使用される場合の「シクロアルキル」なる語は、飽和環炭素原子より1個の水素原子を取り除くことにより、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例は、これに限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルを包含する。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定のシクロアルキル基が含有しうる炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0097】

「アルケニル」なる語は、2ないし12個の炭素原子、および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。かかる基の典型例として、エテニルまたはアリルが挙げられる。例えば、「C₂₋₆アルケニル」は、2ないし6個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルケニル基を意味する。

【0098】

「医薬的に許容される」なる語は、本願明細書にて、正当な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触して、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症がなく、利益/危険が合理的な割合で均衡している、使用に適する、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形をいうのに使用される。

【0099】

式(I)の化合物は非晶質固体または結晶固体として提供され得る。凍結乾燥を利用して式(I)の化合物を非晶質固体として提供することができる。

【0100】

さらには、式(I)の化合物の溶媒和物(例、水和物)も本発明の範囲内にあると認識されるべきである。「溶媒和物」なる語は、式(I)の化合物と、1または複数の溶媒分子(有機または無機のいずれか)との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を包含する。場合によっては、例えば1または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合に、溶媒和物は単離能を有するであろう。「溶媒和物」は溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含する。典型的な溶媒和物として、水和物、エタノール溶媒和物、メタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、アセトニトリル溶媒和物および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。

【0101】

当該分野にて周知のプロドラッグの種々の形態が:

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuthら、Ch 31, (Academic Press, 1996) ;

b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985) ;

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-LarsonおよびH. Bundgaard編、Ch 5, pgs113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991) ; および

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard TestaおよびJoachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)

に記載されている。

【0102】

10

20

30

40

50

加えて、式(Ⅰ)の化合物は、その調製の後で、単離かつ精製され、式(Ⅰ)の化合物を99重量%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物を得、次にそれをここに記載されるように使用または処方する。かかる「実質的に純粋な」式(Ⅰ)の化合物はまた、ここで本発明の一部を形成するものと考えられる。

【0103】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療剤に処方しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意図とする。本発明は安定な化合物を具現化するものとする。

【0104】

「治療上の有効量」は、IRAK4に対する阻害剤として作用するのに効果的な、または多発性硬化症および関節リウマチなどの自己免疫性および/または炎症性病態を治療または予防するのに効果的な、あるいはがんを治療するのに効果的な量の本発明の化合物を単独で、または当該量の特許請求の範囲の化合物を組み合わせて、あるいは当該量の本発明の化合物を他の活性成分と組み合わせて含むものとする。

10

【0105】

本明細書で用いるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療に及び、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせることを包含する。

20

【0106】

本発明の化合物は、本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は、原子番号が同じであるが、質量数が異なる、それらの原子を包含する。一般例であって、限定するものではなく、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を包含する。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを包含する。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に、当業者に既知の慣用的技術により、さもなければ使用される標識されていない試剤の代わりに同位体で適宜標識された試剤を用い、ここに記載の方法と類似する方法により調製され得る。例えば、メチル(-CH₃)は-CD₃などの重水素化メチル基も包含する。

【0107】

30

有用性

本発明の化合物は、IRAK4の調整を含め、キナーゼ活性を調整する。本発明の化合物により調整され得るキナーゼ活性の他の型は、限定されるものではないが、Pelle/IRAKファミリー、およびその変異体を包含する。

【0108】

従って、式(Ⅰ)の化合物は、キナーゼ活性の調整、特にIRAK4活性の選択的阻害、あるいはIRAKおよび他のPelleファミリー-キナーゼの阻害に付随する症状の治療において有用性がある。かかる症状は、サイトカインレベルが細胞内シグナル伝達の結果として調整される、TLR/IL-1ファミリー受容体関連疾患を包含する。その上、式(Ⅰ)の化合物は、IRAK4活性について都合のよい選択性、好ましくは少なくとも20倍ないし1000倍以上の選択性を有する。

40

【0109】

本明細書で使用されるように、「治療する」または「治療」なる語は、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療を包含し、(a)特に、哺乳類が病態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、該哺乳類が病態に罹患することを妨げるか、または遅らせること；(b)病態を阻害すること、すなわち、病態の進行を阻むこと；および/または(c)症候または病態の完全なまたは部分的な軽減を達成し、および/または疾患または障害および/またはその症候を緩和、改善、軽減または治癒することを包含する。

【0110】

IRAK4の選択的阻害剤としてのその活性を考慮して、式(Ⅰ)の化合物は、以下の

50

：クローン病、潰瘍性結腸炎、喘息、対宿主移植片疾患、同種移植の拒絶反応、慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患；グレーブス病、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、乾癬などの自己免疫疾患；C A P S、T R A P S、F M F、成人発症スチル病、全身性発症若年性突発性関節炎、痛風、痛風性関節炎を含む自己炎症性疾患；2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞を含む代謝性疾患；骨吸收疾患、骨関節炎、骨粗鬆症、多発性骨髄腫関連骨障害などの破壊性骨障害；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病などの増殖性障害；充実性腫瘍、眼内新血管形成、および小児血管腫を含む血管形成障害などの血管新生障害；敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢などの感染性疾患；神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷により惹起される脳虚血または神経変性疾患、転移性黒色腫、カボジ肉腫、多発性骨髄腫、およびH I V 乾癬およびC M V 細胞炎、A I D S などの腫瘍性またはウイルス性疾患の各々に限定されないが、T L R / I L - 1 ファミリー受容体関連疾患を治療するのに有用である。

【0111】

より具体的には、本発明の化合物で治療され得る特定の症状または疾患は、限定されないが、肺炎（急性または慢性）、喘息、アレルギー、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、糸球体腎炎、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性胃炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性好中球減少症、血小板減少症、アトピー性皮膚炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、多発性硬化症、炎症性腸疾患、潰瘍性結腸炎、クローン病、乾癬、宿主対移植片疾患、内毒素により誘発される炎症性反応、結核、アテローム性動脈硬化症、筋肉変性、悪液質、乾癬性関節炎、ライター症候群、痛風、外傷性関節炎、風疹性関節炎、急性滑膜炎、脾臓細胞疾患；大量の好中球浸潤により特徴付けられる疾患；リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎および他の関節炎状態、脳マラリア、慢性炎症性肺疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸收疾患、同種移植の拒絶反応、感染による発熱および筋肉痛、感染に対して二次的な悪液質、ケロイド形成、瘢痕組織形成、潰瘍性結腸炎、発熱、インフルエンザ、骨粗鬆症、骨関節炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、転移性黒色腫、カボジ肉腫、多発性骨髄腫、敗血症、敗血症性ショック、および細菌性赤痢；アルツハイマー病、パーキンソン病、脳虚血または神経変性疾患（外傷性損傷により惹起）；充実性腫瘍、眼内新血管形成、および小児血管腫を含む血管形成障害；急性肝炎感染を含むウイルス性疾患（A型肝炎、B型肝炎およびC型肝炎を含む）、H I V 感染およびC M V 細胞炎、A I D S、A R C または悪性腫瘍、およびヘルペス；卒中、心筋虚血、卒中性心臓発作における虚血、臓器低酸素症、血管過形成、心臓および腎臓の再灌流損傷、血栓症、心臓肥大、トロンビン誘発性血小板凝集、内毒素血症および/または毒素性ショック症候群、プロスタグランジンエンドペルオキシダーゼ・シンターゼ-2に付随する症状、および尋常性天疱瘡を包含する。好ましい治疗方法は、該症状がクローン病、潰瘍性結腸炎、同種移植の拒絶反応、関節リウマチ、乾癬、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、および尋常性天疱瘡より選択されるところの方法である。別的好ましい治疗方法は、その症状が虚血再灌流損傷（卒中により惹起される脳虚血再灌流損傷、および心筋梗塞より惹起される心臓虚血再灌流損傷を含む）より選択されるところの方法である。もう一つ別の好ましい選択方法は、その症状が多発性骨髄腫であるところの方法である。

【0112】

1の実施態様において、式（I）の化合物は、ヴァルデンストレーム・マクログロブリン血症（W M）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性C N S リンパ腫を含む、がんの治療において有用である。

【0113】

加えて、本発明のキナーゼ阻害剤は、プロスタグランジンエンドペルオキシドシンターゼ-2（P G H S - 2）（また、シクロオキシゲナーゼ-2（C O X - 2）とも称される）、I L - 1、I L - 6、I L - 18、ケモカインなどの誘発性プロ炎症性タンパク質の発現を阻害する。従って、I R A K 4 関連症状はさらに、浮腫、無痛覚症、発熱と痛み、

10

20

30

40

50

例えば、神経筋痛、頭痛、がんにより惹起される痛み、歯痛および関節痛を包含する。本発明の化合物はまた、限定されないが、ウマ感染性貧血ウイルスを含むレンチウイルス感染症；またはネコ免疫不全ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、およびイヌ免疫不全ウイルスを含むレトロウイルス感染症などの家畜ウイルス感染症を治療するのに用いられてもよい。

【0114】

「IRAK4関連症状」または「IRAK4関連疾患または障害」なる語が本明細書中で使用される場合、その各々は、詳細に繰り返されるかのように上記にて同定されるすべての症状、ならびにIRAK4キナーゼ活性により影響を受けるあらゆる他の症状を包含するものとする。10

【0115】

本発明は、かくして、そのような症状の治疗方法であって、かかる治療を必要とする対象に治療的に効果的な量の少なくとも1の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、方法を提供する。「治療的に効果的な量」は、本発明の化合物が、IRAK4を阻害するのに、および/または疾患を治療するのに、単独で、または組み合わせて投与される場合に、効果的である量を包含するものとする。

【0116】

IRAK4キナーゼ関連症状の治疗方法は、式(I)の化合物を単独で、あるいは相互に、および/またはかかる症状を治療するのに有用である他の適切な治療剤と組み合わせて投与することを含んでもよい。従って、「治療的に効果的な量」はまた、IRAK4を阻害するのに、および/またはIRAK4と関連付けられる疾患を治療するのに効果的である、特許請求の範囲に係る化合物の組み合わせの量を包含するものとする。20

【0117】

かかる他の治療剤の例として、コルチコステロイド、ロリプラム、カルホスチン、サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAILD)、インターロイキン-10、グルココルチコイド、サリチラート、酸化窒素、および他の免疫抑制剤；デオキシスペルグアリン(DSG)などの核転座阻害剤；イブプロフェン、セレコキシブおよびロフェコキシブなどの非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)；プレドニゾンまたはデキサメタゾンなどのステロイド；アバカビルなどの抗ウイルス剤；メトトレキサート、レフルノミド、FK506(タクロリムス、PROGRAF(登録商標))などの抗増殖剤；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；アザチプリンおよびシクロホスファミドなどの細胞傷害性薬；TNF-阻害剤、例えば、テニダップ、抗TNF抗体または可溶性TNF受容体、およびラパマイシン(シロリムスまたはRAPAMUNE(登録商標))またはその誘導体が挙げられる。30

【0118】

本発明の化合物と組み合わせて利用される場合に、上記される他の治療剤は、例えば、the Physicians' Desk Reference(PDR)に示されるそれらの量で使用されてもよく、あるいは別に当業者により決定されてもよい。本発明の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物を投与する前に、同時に、または後に投与されてもよい。本発明はまた、上記されるように、TLRおよびIL-1ファミリー受容体関連疾患を含む、IRAK4キナーゼ関連症状の治療能を有する医薬組成物を提供する。40

【0119】

本発明の組成物は、上記されるような他の治療剤を含有してもよく、例えば、製剤処方の分野にて周知の方法などの技法に従って、慣用的な固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに望ましい投与モードに適する型の医薬添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、フレーバー等)を利用することにより処方されてもよい。

【0120】

従って、本発明はさらに、1または複数の式(I)の化合物と、医薬的に許容される担体とを含む、組成物を提供する。

【0121】

「医薬的に許容される担体」は、生物学的活性剤を動物に、特に哺乳類に送達するのに50

その分野にて一般に許容される媒体をいう。医薬的に許容される担体は当業者の管理する権限内にある多くの要因に従って処方される。これらの要因は、限定されるものではないが、処方される活性剤の型および特性；活性剤を含有する組成物が投与される予定の対象；その組成物の意図する投与経路；および標的とされる治療指標を包含する。医薬的に許容される担体は、水性および非水性の両方の液体媒体を、ならびに種々の固体および半固体の剤形を包含する。そのような担体は、活性剤の他に多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、かかる付加的な成分は、種々の理由で、例えば、当業者に周知の活性剤の安定化、結合剤等の理由で製剤中に含まれる。適切な医薬的に許容される担体、およびそれを選択する際の要因は、例えば、その出典を明示することにより本明細書の一部とされる、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版(1985)などの入手が容易な種々の供給源に記載されており、それで理解される。

10

【0122】

式(I)で示される化合物は、治療されるべき症状に適するいずれかの手段により投与され得、それは部位特異的治療の必要性または送達されるべき式(I)の化合物の量に依存しうる。

【0123】

式(I)の化合物と、1または複数の毒性のない医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュvant(本明細書において包括的に「担体」材料と称される)と、ならびに、必要とあれば、他の活性成分とを含む、一連の医薬組成物もまた本発明に含まれる。式(I)の化合物は、いずれか適切な経路により、好ましくはそのような経路に適応する医薬組成物の形態で、そして意図する治療に効果的な用量にて投与されてもよい。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的、経粘膜的、あるいは動脈内的、静脈内的、腹腔内的、皮下的、筋肉内的、および胸骨内的を含む非経口的に、医薬的に許容される慣用的な担体、アジュvant、およびビヒクルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、医薬組成物は、マンニトールまたはラクトースと、微結晶性セルロースとの混合物を含有してもよい。該混合物は、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、およびクロスボビドン等の崩壊剤などの添加成分を含有してもよい。担体混合物はゼラチンカプセルに充填されてもよく、あるいは錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば、経口剤形として、または点滴として投与されてもよい。

20

【0124】

経口投与の場合、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液または液体の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは、活性成分を特定量で含有する投与単位の形態にて製造される。例えば、活性成分を約0.1ないし1000mgの、好ましくは約0.25ないし250mgの、より好ましくは約0.5ないし100mgの範囲にある量で含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたは他の哺乳類に適する日用量は、患者の条件および他の要因に応じて大きく変化してもよいが、慣用的方法を用いて決定され得る。

30

【0125】

例えば、本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、許容さえ、かつ適切ないずれかの経口製剤を介して経口的に送達され得る。経口製剤の例として、限定されないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与用の医薬組成物は、経口投与を意図とする医薬組成物の製造のための分野にて公知のいずれかの方法に従って調製され得る。薬学的に受け入れられる製剤を提供するために、本発明に係る医薬組成物は、甘味剤、フレーバー剤、着色剤、鎮痛剤、酸化防止剤、および保存剤より選択される、少なくとも1つの試剤を含有し得る。

40

【0126】

錠剤は、例えば、式(I)で示される少なくとも1つの化合物を、錠剤の製造に適する少なくとも1つの毒性のない医薬的に許容される賦形剤と混合することにより調製され得る。賦形剤の例として、以下に限定されないが、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウ

50

ム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、ナトリウムクロスカルメロース、トウモロコシ澱粉、およびアルギン酸などの整粒および崩壊剤；例えば、澱粉、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；ならびに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。加えて、錠剤は、被覆されていないか、あるいは不快な味の薬物の嫌な味をマスキングするか、または消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅らせ、それにより活性成分の作用を長期間にわたって持続させるかのいずれかのために、既知の技法により被覆されうる。水可溶性味マスキング材料の例として、以下に限定されないが、ヒドロキシプロピル-メチルセルロース、およびヒドロキシプロピル-セルロースが挙げられる。時間遅延材料の例として、限定されないが、エチルセルロースおよび酢酸酯酸セルロースが挙げられる。

【0127】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、式(I)の少なくとも1つの化合物を、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、およびカオリンなどの少なくとも1つの不活性固形希釈剤と混合することにより調製され得る。

【0128】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、式(I)の少なくとも1つの化合物を、例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1つの水可溶性担体；および、例えば、落花生油、流動パラフィン、およびオリーブ油などの少なくとも1つの油性媒体と混合することにより調製され得る。

【0129】

水性懸濁液は、例えば、式(I)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの水性懸濁液の製造に適する少なくとも1つの賦形剤と混合することにより調製され得る。水性懸濁液の製造に適する賦形剤の例として、以下に限定されないが、例えば、カルボキシメチルセルロース、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、アルギン三ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなどの沈殿防止剤；例えば、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチンなどの分散剤または湿潤剤；例えば、ポリオキシエチレンステアラートなどの酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物；例えば、ヘプタデカエチレン-オキシセタノールなどの酸化工チレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物；例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどの、酸化工チレンと、脂肪酸とヘキシトールとから誘導される部分エステルとの縮合生成物；および、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどの、酸化工チレンと、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物が挙げられる。水性懸濁液はまた、少なくとも1つの、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルなどの保存剤；少なくとも1つの着色剤；少なくとも1つのフレーバー剤；および/または少なくとも1つの甘味剤（限定されないが、例えば、シュークロース、サッカリンおよびアスパルタームを含む）を含有しうる。

【0130】

油性懸濁液は、例えば、式(I)の少なくとも1つの化合物を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、およびヤシ油などの植物油か、あるいは、例えば、流動パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることにより調製され得る。油性懸濁液はまた、例えば、蜜ロウ、硬質パラフィン、およびセチルアルコールなどの少なくとも1つの増粘剤を含有し得る。口当たりのよい油性懸濁液を得るために、上記の甘味剤の少なくとも1つ、および/または少なくとも1つのフレーバー剤を油性懸濁液に添加することができる。油性懸濁液は、以下に限定されないが、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびアルファ-トコフェロールなどの酸化防止剤を包含する、少なくとも1つの保存剤をさらに含有し得る。

【0131】

分散性粉末および顆粒は、例えば、式(I)の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの分散剤および/または湿潤剤；少なくとも1つの沈殿防止剤；および/または少な

10

20

30

40

50

くとも 1 つの保存剤と混合することにより調製され得る。適切な分散剤、湿潤剤、および沈殿防止剤は上記されるとおりである。典型的な保存剤は、以下に限定されないが、例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸を包含する。加えて、分散性粉末および顆粒はまた、以下に限定されないが、例えば、甘味剤、フレーバー剤、および着色剤を含む、少なくとも 1 つの賦形剤を含有し得る。

【 0 1 3 2 】

式(I)のその少なくとも 1 つの化合物のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして調製され得る。式(I)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知の方式にて既知の成分より構成されてもよい。油相は、以下に限定されないが、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油；例えば、流動パラフィンなどの鉱油；およびその混合物によって提供され得る。相は乳化剤だけを含むものであってもよいが、少なくとも 1 つの乳化剤と脂肪または油との混合物、あるいは脂肪と油の両方の混合物を含んでもよい。適切な乳化剤は、以下に限定されないが、例えば、天然に存在するリン脂質、例えば、大豆レシチン；例えば、ソルビタンモノオレアートなどの、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルまたは部分エステル；および、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの酸化工チレンとの部分エステルの縮合生成物を包含する。好ましくは、親水性乳化剤が安定化剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油および脂肪の両方を含むことも好ましい。全体で、乳化剤は、安定化剤と共にまたは無しで、いわゆる乳化ワックスを造り出し、そのワックスは油および脂肪と一緒にになって、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り出す。エマルジョンはまた、乳化剤、フレーバー剤、保存剤、および／または酸化防止剤を含有し得る。本発明の製剤に用いるのに適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤は、ツイーン(Tween) 60、スパン(Span) 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアラート、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリルジステアラートを単独で、またはワックスと、あるいは当該分野で周知の他の材料と一緒に含むものを包含する。

【 0 1 3 3 】

式(I)の化合物はまた、例えば、いずれかの医薬的に許容され、かつ適切な注射可能な形態を介して、静脈内に、皮下内に、および／または筋肉内に送達され得る。注射可能な形態の例として、以下に限定されないが、例えば、水、リンガー溶液、および塩化ナトリウム等張液などの許容されるビヒクルおよび溶媒を含む滅菌性水溶液；滅菌性水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液が挙げられる。

【 0 1 3 4 】

非経口投与用の製剤は、水性または非水性等張滅菌注射溶液または懸濁液の形態であつてもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤における使用について記載される 1 または複数の担体または希釈剤を用いて、あるいは他の適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を用いることによって、滅菌粉末または顆粒より調製され得る。該化合物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および／または種々の緩衝剤に溶解させてもよい。他のアジュバントおよび投与方法は製薬分野において周知であり、広く知られている。活性成分はまた、セイライン、デキストロースまたは水を含む適切な担体との、あるいはシクロデキストリン(すなわち、カプチソール)、可溶化共溶媒(すなわち、プロピレングリコール)または可溶化ミセル(すなわち、ツイーン 80)との組成物として注射により投与されてもよい。

【 0 1 3 5 】

滅菌注射可能な製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁液であつてもよい。許容され得るビヒクルおよび溶媒の内で、利用されてもよいビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液、および塩化ナトリウム等張溶液である。加えて、滅菌された固定油は溶媒または懸濁化媒体として利用されるのが慣例である。このために、合成モノ-またはジグリセリドを含む、いずれの無菌性の固定油が利用されてもよい。加えて、オレイ

10

20

30

40

50

ン酸などの脂肪酸が注射可能な製剤において有用であることが分かる。

【0136】

滅菌された注射可能な水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、1)式(I)の少なくとも1つの化合物を、例えば、大豆油とレシチンの混合物などの油相に溶かし；2)式(I)の化合物を含有する油相を水およびグリセロールの混合物と組み合わせ；および3)その組み合わせを処理してマイクロエマルジョンを形成する、ことにより調製され得る。

【0137】

滅菌された水性または油性懸濁液は、当該分野にて公知の方法に従って、調製され得る。例えば、滅菌された水溶液または懸濁液は、例えば、1,3-ブタンジオールなどの毒性のない非経口的に許容される希釈体または溶媒を用いて調製され得；滅菌された油性懸濁液は、例えば、滅菌された固定油、例えば合成モノ-またはジグリセリドなどの滅菌された毒性のない許容される溶媒または懸濁化媒体；および例えば、オレイン酸などの脂肪酸で調製され得る。

【0138】

本発明の医薬組成物に使用されてもよい、医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルは、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-アルファ-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシナートなどの自己乳化ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)、ツィーンなどの医薬剤形に使用される界面活性剤、CREMOPHOR界面活性剤(BASF)などのポリエトキシリ化ヒマシ油、または他の類似するポリマーDEリバリーマトリックス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、バッファー物質、例えば、ホスファート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセミド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を包含する。アルファ-、ベータ-、およびガンマ-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、あるいは2-または3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含む、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体などの化学的に修飾された誘導体もまた、本明細書に記載の式で示される化合物の送達を強化するのに有利に使用されるかもしれない。

【0139】

本発明の医薬的に活性な化合物は、薬剤学における慣用的方法に従って、処方され、ヒトおよび他の哺乳類を含む患者に投与される薬剤を生成することができる。その医薬組成物は滅菌処理などの慣用的な製薬操作に供されてもよく、および/または保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤等などの慣用的なアジュバントを含有してもよい。錠剤およびピルは付加的に腸溶性被覆剤を用いて調製され得る。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、フレーバー剤、および芳香剤などのアジュバントを含んでもよい。

【0140】

本発明の化合物および/または組成物で病態を治療するために投与される化合物の量、および投薬計画は、対象の年齢、体重、性別、および病状、疾患の型、疾患の重篤度、投与経路および頻度、利用される個々の化合物を含む、種々の因子に依存する。かくして、投薬計画は大きく変化してもよいが、標準的方法を用いて日常的に決定され得る。約0.001ないし100mg/体重kgの、好ましくは約0.0025と約50mg/体重kgとの間の、最も好ましくは約0.005ないし10mg/体重kgの間の日用量が適切であるかもしれない。その日用量は一日に1ないし4回の投与で投与され得る。他の投薬計画として、1週に付き1回の投与、2日毎に1回の投与が挙げられる。

【0141】

治療を目的とする場合、本発明の活性な化合物は、示唆される投与経路に適する1また

10

20

30

40

50

は複数のアジュバントと組み合わせるのが一般的である。経口的に投与される場合、該化合物は、ラクトース、シュークロース、澱粉粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロイドン、および／またはポリビニルアルコールと混合され、次に都合のよい投与用に錠剤化またはカプセル化されてもよい。かかるカプセルまたは錠剤は放出制御製剤として提供されてもよく、活性な化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散させて含んでもよい。

【0142】

本発明の医薬組成物は、式(I)の少なくとも1つの化合物を含み、所望により、医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルより選択される添加剤を含んでもよい。本発明の別の組成物は本明細書に記載の式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。10

【0143】

本発明はまた製造品も包含する。本明細書中で使用される場合、製造品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含するものとする。本発明の製造品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に入れられる医薬組成物(ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩の形態を含む第1の治療薬を含む)；および(c)該医薬組成物が心血管障害、利尿、および／またはナトリウム利尿の治療に用いることができる旨を記載したパッケージインサートを含む。もう一つ別の実施態様において、該パッケージインサートには、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせて(上記されるとおり)、心血管障害、利尿、および／またはナトリウム利尿の治療に用いることができる旨が記載される。該製造品はさらに、(d)第2の容器(ここで、構成要素(a)および(b)は第2の容器内に位置し、構成要素(c)は第2の容器内または容器外に位置する)を含み得る。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。20

【0144】

第1の容器は医薬組成物を保持するのに用いられる容器である。この第1の容器は、製造、貯蔵、運搬、および／または個別／大量販売するためのものである。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリング、チューブ(例えば、クリーム製剤用のもの)、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器に及ぶものとする。30

【0145】

第2の容器は、第1の容器を、そして所望によりパッケージインサートを保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱(例えば、ダンボールまたはプラスチック)、木箱、紙箱(carton)、袋(例えば、紙またはプラスチックの袋)、ポーチ、および布袋(sack)である。パッケージインサートは、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器の外側に物理的に付着させることができ、あるいは、第1の容器と物理的に付着させる手段を用いることなく第2の容器の内側に配置することもできる。あるいはまた、パッケージインサートは第2の容器の外に配置される。第2の容器の外に配置される場合、パッケージインサートはテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着されることが好ましい。あるいはまた、物理的に付着させることなく第2の容器に近接させることも、またはその外側に接触させることもできる。40

【0146】

パッケージインサートは、第1の容器内に配置される医薬組成物に関する情報が記載されたラベル、タグ、マーカー等である。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局(例えば、アメリカ食品医薬品局)により決定されるであろう。好ましくは、パッケージインサートは該医薬組成物が認可されたことについてその表示を具体的に記載したものである。パッケージインサートは、その中またはその上に含まれる情報を50

人々が読み取ることができるいずれの材料で作られてもよい。好ましくは、パッケージインサートは、その上に望ましい情報が形成される（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイール、接着剤付きの紙またはプラスチック）である。

【0147】

調製方法

本発明の化合物は有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、合成有機化学の分野において公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者がそれに適宜変更を加えることにより合成され得る。好ましい方法は、それに限定されるものではないが、下記の方法を包含する。本明細書中に引用されるすべての文献は出典を明示することにより本明細書に組み込まれるものとする。10

【0148】

このセクションに記載される反応および技法は利用される試剤および材料に適し、変換がなされるのに適切な溶媒または混合溶媒中で行われる。また、下記の合成方法の記載において、溶媒、反応環境、反応温度、実験の期間、および後処理操作の選択を含め、提案されるすべての反応条件は、当業者であれば容易に理解し得る、その反応に標準的な条件であるように選択されると認識すべきである。有機合成の分野の当業者であれば分子の種々の部分に存在する官能基が提案される試剤および反応と整合性がなければならないことを理解する。反応条件と適合しうる置換基に対するそのような制限は当業者にとって自明であり、制限される場合には別 の方法を用いなければならぬ。これにより、本発明の所望とする化合物を得るために、時に、合成工程の順序を修飾する判断、あるいは一の特定のプロセススキームを他のスキームに優先して選択する判断が必要とされるであろう。この分野における合成経路を計画するにおいてもう一つ別の大きな要因が、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基を保護するのに使用される保護基の賢明な選別にあることも理解されよう。熟練した当業者に多くの選択肢を記載する信頼すべき説明書が、Greeneら (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley and Sons (1999)) である。20

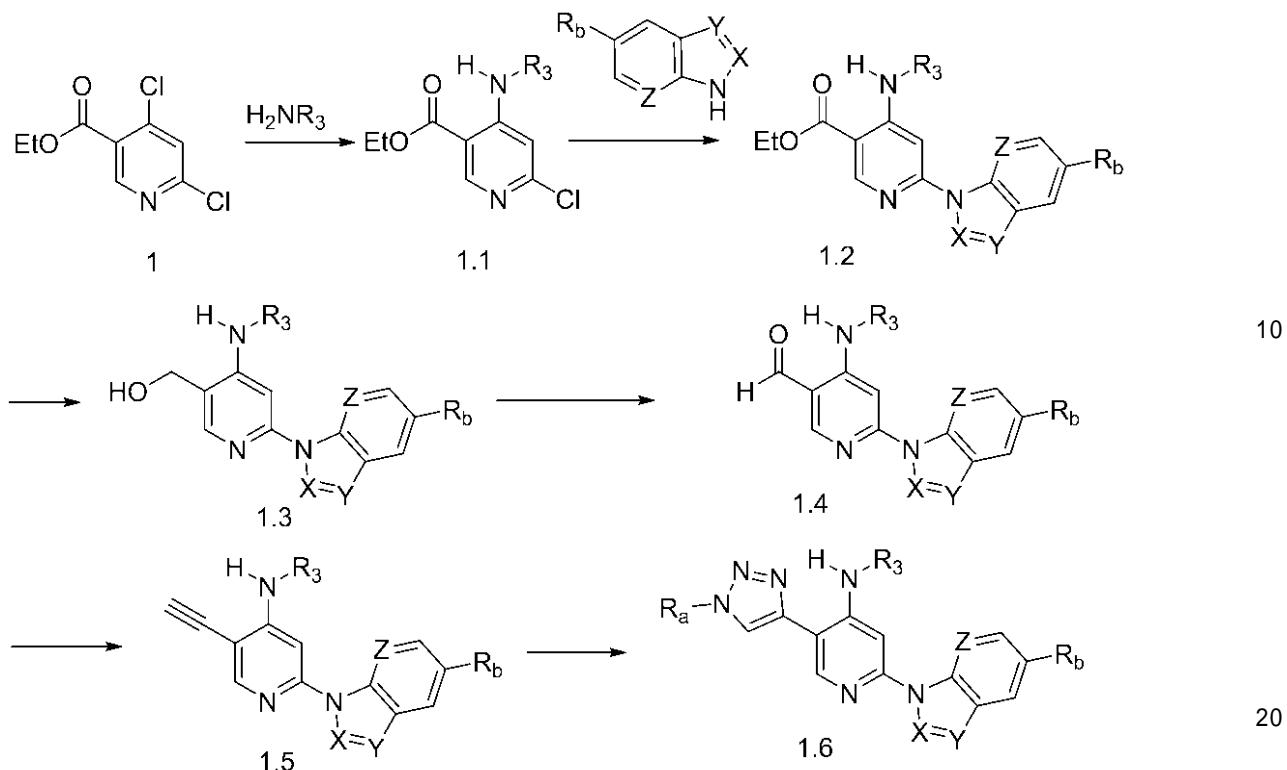
【0149】

式(I)の化合物は、以下のスキームにおいて要約される方法に従って、調製され得る。例えば、スキーム1にて、ジクロリド₁はアミンと反応してモノ塩素化エステル_{1.1}を形成し得る。その後でヘテロ環式求核試剤と反応させてジ置換中間体_{1.2}を形成する。そのエステルをアルコール_{1.3}に還元し、つづいて酸化してアルデヒド_{1.4}を形成する。該アルデヒドを四臭化炭素およびDBUなどの種々の試剤と反応させて末端プロモアルキンを形成し、それは臭化メチルマグネシウムおよび適切なプロトン供給源で処理してアルキン_{1.5}に変換され得る。化合物_{1.6}への変換は、_{1.5}を適切なアルキルアジドと、銅およびtert-ブタノールおよび水などの適切な反応溶媒の存在下で反応させて達成され得る。30

【0150】

スキーム1

【化63】



【0151】

また、反応の順序を修飾して全合成に変化をもたらし、該調製の異なる段階で分子の異なる位置での変形を可能とする。

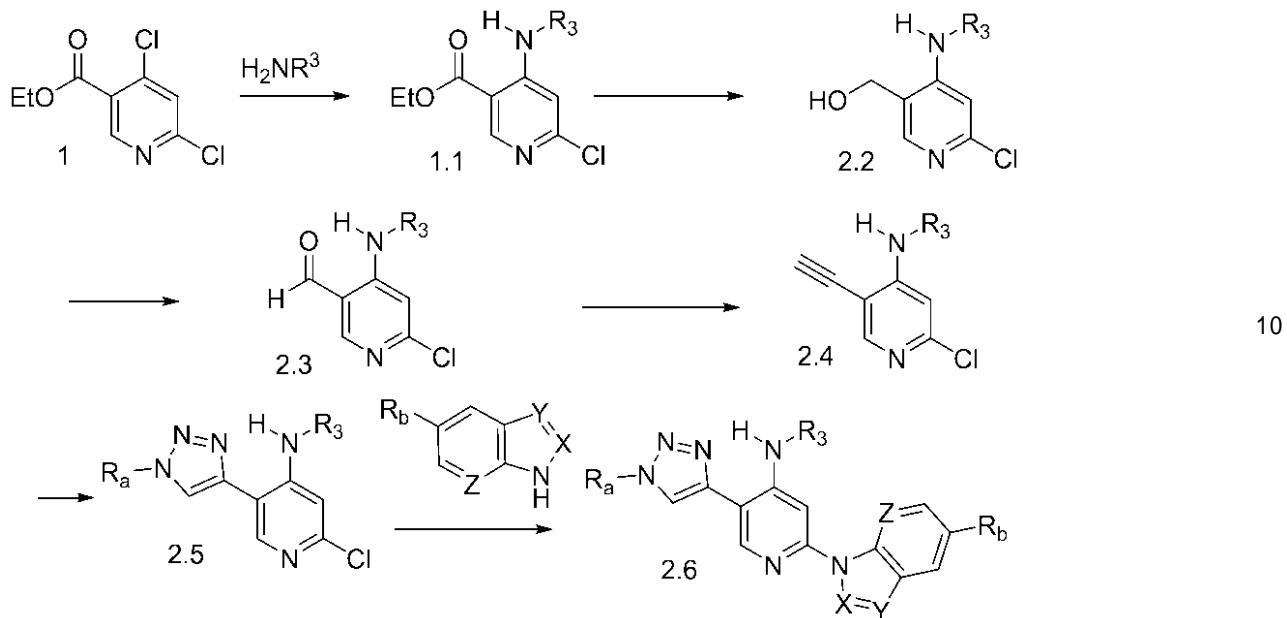
【0152】

置換する順序のさらなる変化をスキーム2に示す。スキーム1にあるように、ジクロリドをアミンと反応させて化合物1.1を得る。そのエステルをLAHなどの適切な還元剤で還元させてアルコール2.2を得る。2.2を酸化してアルデヒド2.3にし、つづいて(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)リン酸ジメチルおよび塩基と反応させることによりアルキン2.4に変換する。トリアゾール2.5は、アルキン2.4を適切なアルキルアジドと銅およびアスコルビン酸ナトリウムの存在下で反応させることにより調製され、2.5を提供し得る。化合物2.5は反応性NHを含有する種々のヘテロ環と反応させて一般式2.6の化合物を得ることができる。

【0153】

スキーム2

【化64】



【0154】

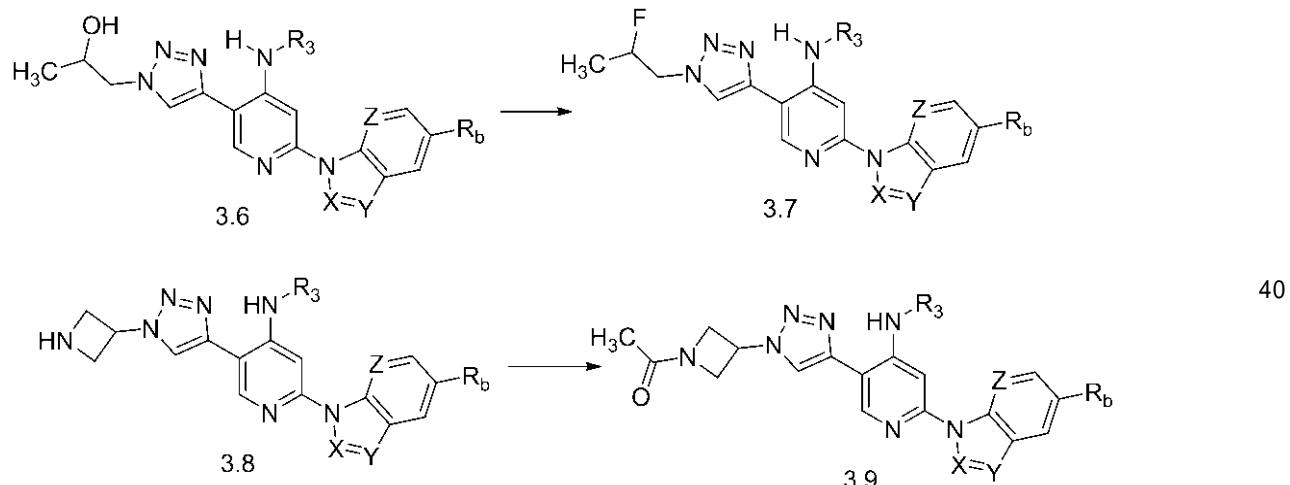
ピリジンのペンドント置換基のさらなる官能性付与が提供され得る。例えば、スキーム3はトリアゾール置換基にアミンまたはアルコールを含む化合物を記載する。該基は、さらに、種々の試剤と反応して、限定されないが、アミド、エステル、ハライド、アルキルアミンおよびエーテルを提供し得る。この工程の一例が、DASTなどのフッ素化試剤と反応させることによる、化合物3.6の化合物3.7への変換である。さらには、ペンドントアミン3.8は、無水酢酸などのアミド形成試剤と反応してアミド3.9を形成し得る。これらの反応は、ペンドント官能性を有する化合物に対して行うことのできる多種多様な限定された反応例であり、さらなる例は表中にて見出すことができる。さらには、これらの型の変形はスキーム3に示されるヘテロ環置換基に限定されず、R_aに加えてR₃の官能性付与に関与することもできる。

【0155】

20

スキーム3

【化65】



【0156】

スキーム4においては、イミダゾールまたはピラゾールなどの別のヘテロ環が、まず酸4.1をジアセトキシードベンゼンで対応するヨーダイド4.2に変換することによりピリジン核に付加され得る。ヨーダイド4.2を、種々の置換ヘテロ環（Wはボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナンに等しい）とパラジウムなどの触媒の存在下で反応させ

50

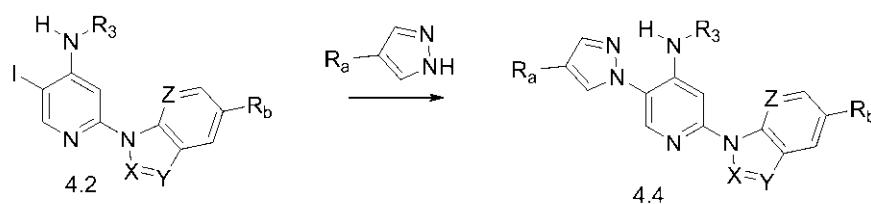
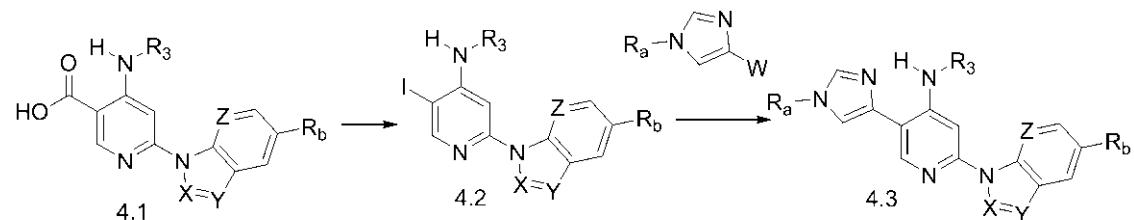
て一般式4.3の化合物を形成し得る。一般式4.2のヨーダイドを用いて核となるピリジンと異なる点で結合する他の例の化合物を調製し得る。例えば、4.2を1,2-ピラゾールと、銅などの金属の存在下で反応させ、一般式4.4の化合物を得ることができる。さらに一連の反応において、中間体4.2は、TMSアセチレンと、銅およびパラジウム触媒の存在下で反応させることによりTMS保護のアセチレンに変換され得る。プロトン性溶媒中、K₂CO₃などの塩基とさらに反応させることによりアルキン1.5を得ることができる。このアルキンの有用性をスキーム1において示した。

【0157】

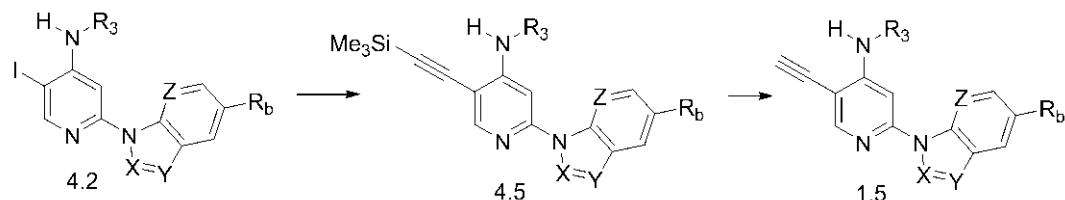
スキーム4

【化66】

10



20



【0158】

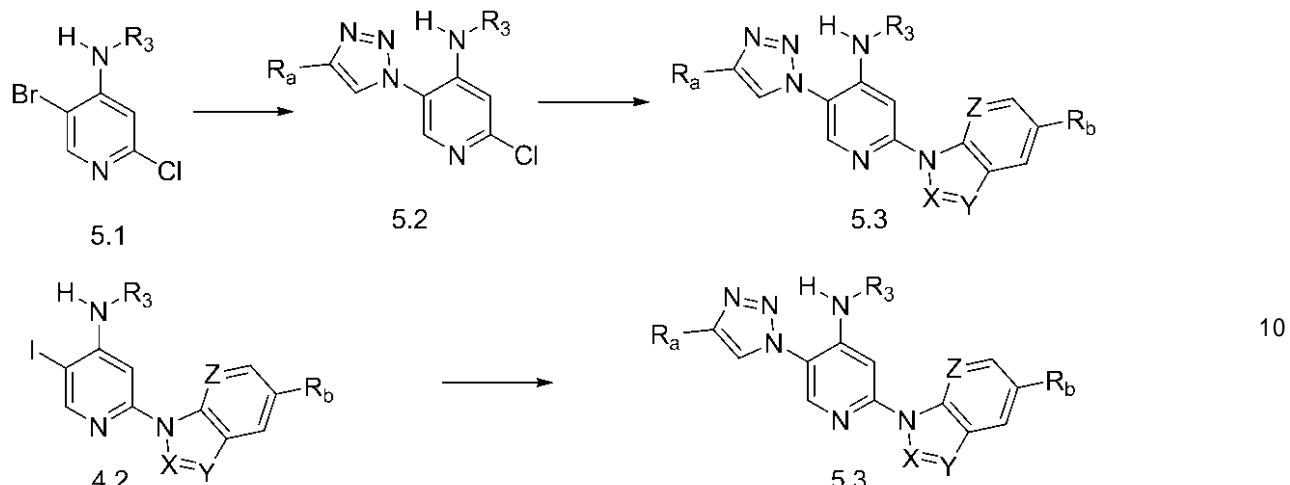
一連の別の工程をスキーム5において要約する。一般式5.3のトリアゾールは、5.1などの適切なハライドを、アジ化ナトリウムおよびアルキンと、銅などの金属の存在下で反応させてトリアゾール5.2を得ることにより調製され得る。5.2を適切なヘテロ環とパラジウムなどの触媒の存在下でさらに反応させて、式5.3の化合物を得ることができる。官能性付与のヨーダイド4.2はまた、最終となるカップリング経路を介して式5.3の化合物を提供してもよい。

30

【0159】

スキーム5

【化67】



【0160】

実施例

本発明の化合物、本発明の化合物の調製に用いられる中間体は、以下の実施例に示される操作および関連する操作を用いて調製され得る。これらの実施例に用いられる方法および条件、ならびにこれらの実施例において調製される実際の化合物は、限定的であることを意図とするものではなく、本発明の化合物がどのように調製され得るかを説明するものである。これらの実施例において使用される出発材料および試剤は、本明細書に記載の操作により調製されない場合、通常は、商業的に入手可能であるか、または化学文献にて報告されているかのいずれかであり、あるいは化学文献に記載の操作を用いることにより調製されてもよい。発明は以下の実施例にてさらに具体的に定められる。実施例は単に例示として付与されると理解すべきである。上記の検討および実施例の記載から、当業者は、発明の精神および範囲を逸脱することなく、その本質的特性を解明することができ、発明が様々な使用および条件に適応するように種々の変化および修飾を行うことができる。結果として、本発明は本明細書にて下記に示される例示としての実施例により限定されるものではなく、むしろ添付される特許請求の範囲により限定されるものとする。

【0161】

所定の実施例において、「乾燥させて濃縮し」なる語は、一般に、有機溶媒の溶液を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥させ、つづいて濾過し、(一般に、材料の安定性に適する減圧下および温度で)濾液から溶媒を除去することをいう。

【0162】

カラムクロマトグラフィーは、予め充填されたシリカゲルカートリッジで、イスコ (Isco) 中圧クロマトグラフィー装置 (Teledyne Corporation) を用い、示唆される溶媒または溶媒混合液で溶出して行われた。分取性高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) は、分離される材料の量に適する大きさの逆相カラム (ウォーターズ・サンファイア (Waters Sunfire) C18、ウォーターズ・エックスブリッジ (Waters Xbridge) C18、フェノメネックス (PHENOMENEX) (登録商標) アキシア (Axia) C18、YMC S5 ODS 等) を用い、一般に、メタノールまたはアセトニトリルの水中濃度が増加する勾配で、さらに 0.05% または 0.1% トリフルオロ酢酸あるいは 10 mM 酢酸アンモニウムを含め、カラム容量および分離を成し遂げるのに適する溶出速度で溶出して行われた。化学名はケムドロー・ウルトラ (ChemDraw Ultra) バージョン 9.0.5 (CambridgeSoft) を用いて決定された。以下の略語を用いる：

【0163】

【表1】

a q.	水性	
B I S P I N	ビス(ピナコラト)ジボロン	
b r i n e	塩化ナトリウム飽和水溶液	
DCM	ジクロロメタン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
D P P F	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E t O A c	酢酸エチル	10
E t O H	エタノール	
g	グラム	
h	時間	
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
K O A c	酢酸カリウム	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	

【表2】

L C M S	液体クロマトグラフィー-質量分光測定法	
M e C N	アセトニトリル	
M e M g B r	臭化メチルマグネシウム	20
M e O H	メタノール	
M P L C	中圧液体クロマトグラフィー	
M T B E	メチルt-ブチルエーテル	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N H ₄ O A c	酢酸アンモニウム	
N I S	N-ヨードスクシンイミド	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
p e t e t h e r	石油エーテル	
t-B u O H	tert-ブタノール	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	30

【0164】

H P L C 条件 :

A . サンファイアー (Sunfire) C 18 (3 × 150 mm) 、 3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / M e C N 、 0.05% T F A ; 移動相 B : 95 : 5 M e C N / 水、 0.05% T F A ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

【0165】

B . エックスブリッジ・フェニル (Xbridge Phenyl) (3 × 150 mm) 、 3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / M e C N 、 0.05% T F A ; 移動相 B : 95 : 5 M e C N / 水、 0.05% T F A ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

【0166】

C . ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) U P L C B E H C 18 カラム (2.1 × 50 mm) 、移動相 A : 5 : 95 M e C N / 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 ; 移動相 B : 95 : 5 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 / M e C N ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、ついで 100% B で 0.75 分間保持する ; カラム温度 : 50

【0167】

D . ウォーターズ・アクイティ U P L C B E H C 18 カラム (2.1 × 50 mm) 、移動相 A : 5 : 95 M e C N / 0.1% T F A ; 移動相 B : 95 : 5 0.1% T F A / M e C N ; 勾配 : 3 分間にわたって 0 - 100% B とし、ついで 100% B で 0.50

75分間保持する；カラム温度：50

【0168】

E. アセンティス・エクスプレス(Ascentis Express) C18 (2.1×50mm)、2.7ミクロン、移動相A：98:2 水/MeCN、10mM NH₄OAc；移動相B：2:98 水/MeCN、10mM NH₄OAc；1.1mL/分、勾配：3分

【0169】

F. アセンティス・エクスプレス C18 (2.1×50mm)、2.7ミクロン、移動相A：95:5 水/MeCN、0.01%TFA；移動相B：5:95 水/MeCN、0.01%TFA；1.1mL/分、勾配：3分 iPACカラム

【0170】

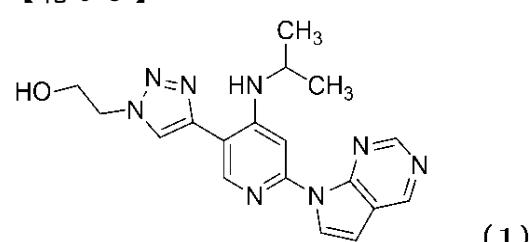
G. エックスブリッジ・フェニル C18 (4.6×150mm)、2.5ミクロン、移動相A：95:5 水/MeCN、10mM NH₄OAc；移動相B：95:5 MeCN/水、10mM NH₄OAc；5mL/分、勾配：2.5分

【0171】

実施例1

2-(4-(4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エタノール

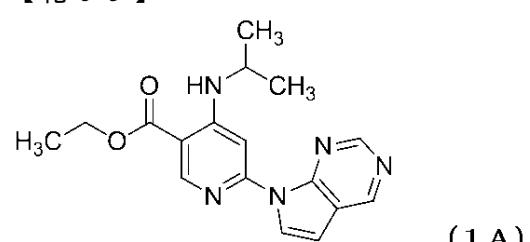
【化68】



【0172】

中間体1A：エチル 4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチナート

【化69】



【0173】

5mLのバイアルにて、エチル 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチナート(0.72g、2.97ミリモル)、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(0.424g、3.56ミリモル)、および炭酸カリウム(0.820g、5.93ミリモル)のDMA(5mL)中混合物に窒素を5分間通気して脱気処理に供した。その混合物をキサントホス(Xantphos)(0.343g、0.593ミリモル)およびPd₂(dba)₃(0.271g、0.297ミリモル)で処理し、さらに5分間脱気処理に供し、該バイアルを密封した。反応混合物を140°で60分間攪拌しながら加熱し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。固体を濾過で取り除き、DMF(5mL)で3回濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル(75mL)に溶かし、該溶液を10%塩化リチウムで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を25%ないし60%酢酸エチル/ヘキサンを用いて40mL/分で溶出する、40gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィ

10

20

30

40

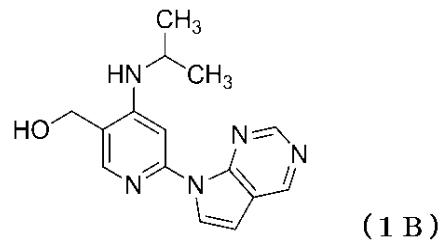
50

ーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空中で濃縮し、エチル4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチナート(746mg、77%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 9.04(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.46(d, J=4.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.18(d, J=7.0Hz, 1H), 6.72(d, J=3.7Hz, 1H), 4.39(q, J=7.0Hz, 2H), 3.98(dq, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 1.50-1.38(m, 9H); LCMS 326.3(M+H)⁺

【0174】

中間体1B：(4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

【化70】



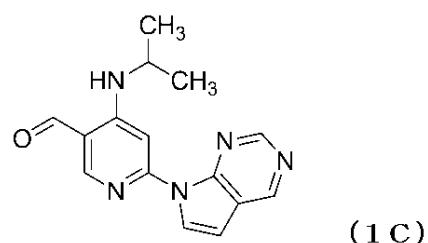
【0175】

エチル4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチナート(726mg、2.231ミリモル)の攪拌溶液を-78℃に冷却し、THF中1M LAH(6.381mL、6.38ミリモル)を用いて10分間にわたって滴下して処理した。添加が完了した際に、該反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次に室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を0℃に冷却し、水(0.2mL)で、つづいて1M NaOH(0.8mL)で注意して処理した。1時間攪拌した後、得られた不溶性粉末を濾過で取り除き、THFで徹底的に濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空中で濃縮し、(4-(イソプロピルアミノ)-6-(5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(657mg、2.302ミリモル、103%収率)を無色の固体として得、それを次の工程にてそのまま使用した。LCMS 286.4(M+H)⁺

【0176】

中間体1C：4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチンアルデヒド

【化71】



【0177】

(4-(イソプロピルアミノ)-6-(5H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7(6H)-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(657mg、2.302ミリモル)のTHF(10mL)中攪拌溶液を二酸化マンガン(1.9g、21.85ミリモル)で処理した。反応混合物を還流温度で3時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を沸騰するまで加熱し、ガラス纖維濾紙(Whitman GF/A、3層)を通す熱濾過に付し、その固体を熱THFで徹底的に濯いた。濾液と濯ぎ液を

10

20

30

40

50

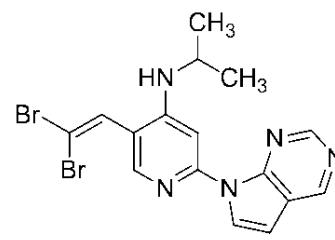
合わせ、真空下で濃縮し、残渣を 25% - 60% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物だけを含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮した。所望の生成物と不純物との混合物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮した。その残渣を 35% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物だけを含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、該材料を第 1 カラムから由来の純粋な材料と合わせ、4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチンアルデヒド (485 mg、75% 収率) を無色の固体として得た。¹

H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 9.86 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、9.04 (s, 1H)、8.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.42 (s, 2H)、6.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、4.02 (dq, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H)、1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；LCMS 282.2 (M + H)⁺

【0178】

中間体 1D : 5-(2,2-ジブロモビニル)-N-イソプロピル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-4-アミン

【化72】



(1D)

【0179】

四臭化炭素 (236 mg、0.711 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中攪拌溶液を -20 に冷却し、トリフェニルホスフィン (373 mg、1.422 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液で処理した。-20 で 20 分経過した後、該混合物を -60 に冷却し、4-(イソプロピルアミノ)-6-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ニコチンアルデヒド (100 mg、0.355 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.104 mL、0.747 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中溶液で滴下して処理した。該反応混合物を -60 で 1 時間攪拌し、次に室温にした。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶かした。その混濁した溶液を水で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウムで 1 回、そしてブライントで 1 回洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 0% - 50% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、5-(2,2-ジブロモビニル)-N-イソプロピル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-4-アミン (130 mg、74.9% 収率) を得た。¹ H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 9.02 (s, 1H)、8.99 (s, 1H)、8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.19 (s, 1H)、6.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、4.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、3.95 (dq, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H)、1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；LCMS 438.0 (M + H)⁺

【0180】

中間体 1E : 5-(ブロモエチニル)-N-イソプロピル-2-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-4-アミン

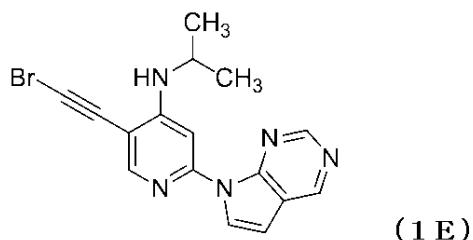
10

20

30

40

【化73】



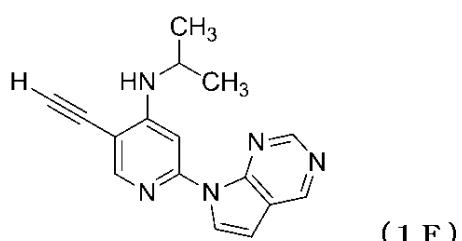
【0181】

5 - (2 , 2 - ジブロモビニル) - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (74 mg、0.169 ミリモル) の DMSO (2 mL) 中攪拌溶液を氷 / 水浴に入れた。DMSO が凍り始めたら、該混合物を DBU (0.077 mL、0.508 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、1時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を 5 に冷却し、その pH が 5 になるまで 0.05 M HCl で処理した。該混合物を酢酸エチル (10 mL) で 3 回抽出し、有機相を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウムで 1 回、水で 3 回、そして 10 % 塩化リチウム溶液で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 20 % - 35 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて 30 mL / 分で溶出する、12 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、5 - (ブロモエチニル) - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (47 mg、0.132 ミリモル、78 % 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) δ 9.03 (s , 1 H)、9.00 (s , 1 H)、8.39 (d , J = 4.0 Hz , 1 H)、8.23 (s , 1 H)、8.21 (s , 1 H)、6.70 (d , J = 4.0 Hz , 1 H)、4.96 (d , J = 7.0 Hz , 1 H)、3.97 (dq , J = 13.3、6.6 Hz , 1 H)、1.41 (d , J = 6.4 Hz , 6 H) ; LCMS 357.9 (M + H)⁺

【0182】

中間体 1F : 5 - エチニル - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化74】



【0183】

乾燥フラスコにて、窒素雰囲気下、5 - (ブロモエチニル) - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (224 mg、0.629 ミリモル) の無水 THF (5 mL) 中攪拌溶液を -80 に冷却し、臭化メチルマグネシウム (THF / トルエン中 1.4 M) (1.078 mL、1.509 ミリモル) で 5 分間にわたって処理した。添加が完了した時に、該反応混合物を -80 で 10 分間攪拌し、次にメタノール (0.5 mL) および水 (0.5 mL) でクエンチさせた。その混合物を室温にまでゆっくりと加温させ、10分間攪拌し、ついで酢酸エチル (20 mL) で希釈した。その混濁した溶液を水 (3 mL) で 2 回洗浄し、洗浄液を合わせ、酢酸エチル (5 mL) で 1 回抽出した。酢酸エチル相を合わせ、10 % 塩化リチウム溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 15 % - 100 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの M

40

30

50

P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、5 - エチニル - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (1 6 7 m g 、 0 . 6 0 2 ミリモル、 9 6 % 収率) を無色の固体として得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 9 . 0 3 (s , 1 H) 、 9 . 0 0 (s , 1 H) 、 8 . 3 9 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 2 7 (s , 1 H) 、 8 . 2 2 (s , 1 H) 、 6 . 7 0 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 、 5 . 0 7 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 9 7 (d q , J = 1 3 . 3 、 6 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 5 4 (s , 1 H) 、 1 . 4 1 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; L C M S 3 5 7 . 9 (M + H)⁺

【 0 1 8 4 】

10

実施例 1 :

密封したバイアルにて、5 - エチニル - N - イソプロピル - 2 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 4 - アミン (3 0 m g 、 0 . 1 0 8 ミリモル) 、 2 - アジドエタノール (1 8 . 8 4 m g 、 0 . 2 1 6 ミリモル) 、 および銅粉末 (3 0 m g 、 0 . 4 7 2 ミリモル) の 1 : 1 t B u O H / 水 (1 m L) 中混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、その時点で L C M S によって反応は完了していると判断された。該混合物を D M F (5 m L) で希釈し、濾過で銅を取り除き、濾液を真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ (Waters XBridge) C 1 8 、 1 9 × 2 5 0 m m 、 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；勾配：2 0 分間にわたって 1 0 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する；流速：2 0 m L / 分を用いて分取性 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、乾燥させて 2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール (3 3 m g 、 8 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 9 . 1 8 (b r s . , 1 H) 、 8 . 9 9 (b r s . , 1 H) 、 8 . 7 5 (s , 1 H) 、 8 . 5 4 (b r s . , 1 H) 、 8 . 4 2 (d , J = 4 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 3 2 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 8 . 1 6 (b r s . , 1 H) 、 6 . 8 8 (b r s . , 1 H) 、 5 . 1 5 (b r s . , 1 H) 、 4 . 5 1 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) 、 3 . 9 6 - 3 . 8 4 (m , 3 H) 、 1 . 3 8 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; L C M S 3 6 5 . 3 (M + H)⁺ ; H P L C r t 1 . 3 2 分 (条件 C)

【 0 1 8 5 】

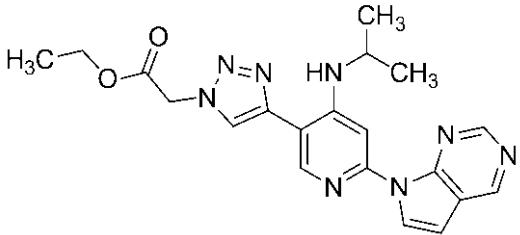
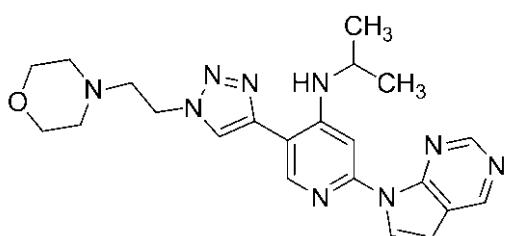
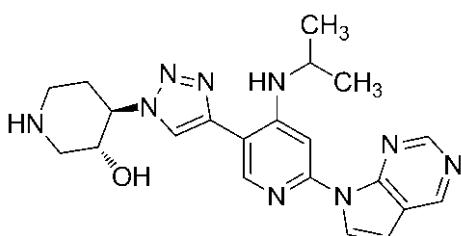
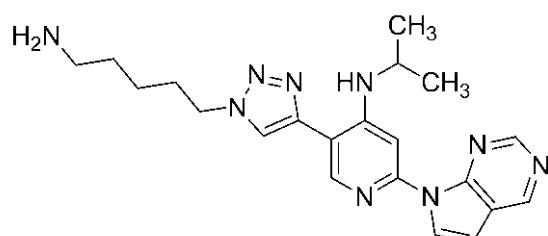
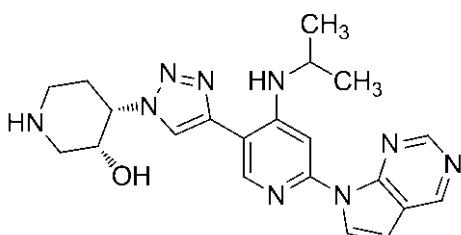
20

表 1 に列挙される実施例は、実施例 1 について概説される方法を用い、適切な出発材料を用いて調製された。

表 1

30

【表 3】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
2		1.77	C	407.2
3		1.59	C	434.3
4		1.16	C	420.3
5		1.26	C	406.3
6		1.07	C	420.4

【表4】

7		1.15	C	420.3
8		1.20	C	445.3
9		1.38	C	497.4

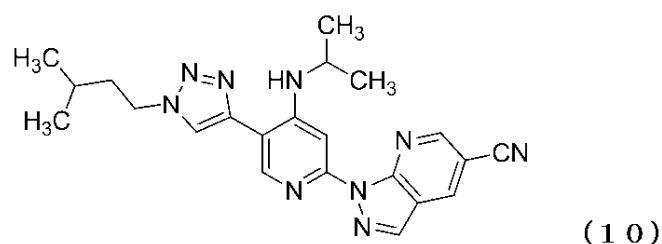
【0186】

実施例10

1 - (5 - (1 - イソペンチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・TFA

30

【化75】

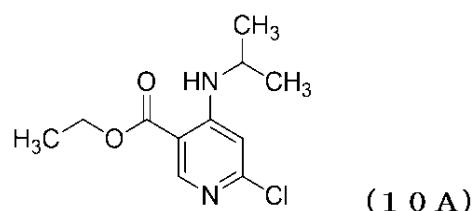


【0187】

40

中間体10A：エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチナート

【化76】



【0188】

テフロン製スクリュー型キャップを備えた厚肉フラスコにて、エチル 4 , 6 - ジクロ

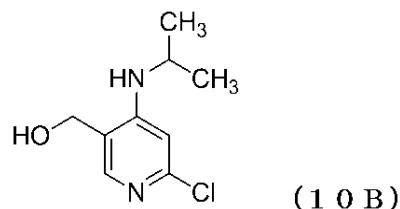
50

口ニコチナート(12.3 g、55.9ミリモル)、およびイソプロピルアミン(14.37 mL、168ミリモル)のエタノール(100mL)中混合物を80°で18時間攪拌し、その時点ではLCMSによって反応は完了していると判断された。該混合物を濃縮乾固させ、その粗材料を0% - 10%酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出する、330 gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、エチル 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチナート(12.3 g、90%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.69 (s, 1H)、8.11 (br s., 1H)、6.56 (s, 1H)、4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.71 (dq, J = 13.3、6.5 Hz, 1H)、1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS 243.1 (M + H)⁺

【0189】

中間体10B：(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール

【化77】



20

【0190】

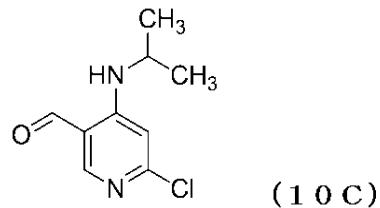
エチル 6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチナート(1.42 g、5.85ミリモル)の攪拌溶液を-78°に冷却し、THF中1M LAH(18.14 mL、18.14ミリモル)を10分間にわたって滴下して処理した。添加が完了した時に、反応混合物を-78°で60分間攪拌し、次に0°までの加温に供した。その容器を氷/水浴中に入れ、反応物を水(0.7 mL)で、つづいて1M NaOH(2.8 mL)で注意してクエンチさせた。1時間攪拌した後、得られた不溶性粉末を濾過で取り除き、THFで徹底的に灌ぎ、濾液および灌ぎ液を合わせ、真空下で濃縮し、(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(1.14 g、97%収率)を無色の固体として得た。LCMS 201.2 (M + H)⁺

30

【0191】

中間体10C：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド

【化78】



40

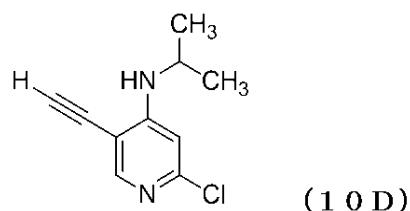
【0192】

(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(1.14 g、5.68ミリモル)の攪拌溶液を二酸化マンガン(2.469 g、28.4ミリモル)で処理した。反応混合物を室温で60時間(週末)攪拌し、その時点ではLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を濾過し、該固体をTHFで2回および塩化メチレンで1回灌ぎ、濾液および灌ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その残渣を15% - 50%酢酸エチル/ヘキサンを用いて40 mL/分で溶出する、40 gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド(967 mg、86%収率)を無色の油状物として得た。¹H NMR (50

400 MHz、クロロホルム-d) 9.84 (d, J = 0.7 Hz, 1 H)、8.56 (br s., 1 H)、8.30 (s, 1 H)、6.60 (s, 1 H)、3.81 - 3.66 (m, 1 H)、1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H); LCMS 199.2 (M + H)⁺

【0193】

中間体10D：2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン
【化79】



10

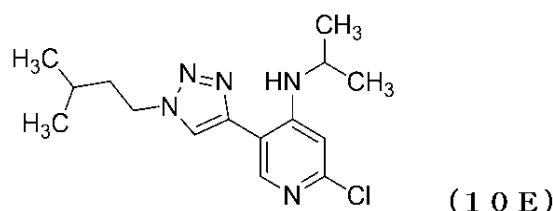
【0194】

6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド (3.16 g, 15.91 ミリモル) および炭酸カリウム (5.50 g, 39.8 ミリモル) の無水メタノール (30 mL) 中の攪拌混合物を 5 分に冷却し、ジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホナート (7.64 mL, 31.8 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温にし、6 時間攪拌した。LCMS は該反応が完了に至っていないことを示し、それで該混合物を炭酸カリウム (1.646 g, 11.93 ミリモル) およびジメチル (1-ジアゾ-2-オキソプロピル) ホスホナート (1.5 g, 7.81 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールの多くは窒素流で蒸発され、得られた混合物を酢酸エチル (75 mL) に注いだ。その混濁した溶液を水で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウムで 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄し、次にその有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残渣を 15%ないし 50% 酢酸エチル / ヘキサン勾配を用いて 10 倍のカラム容量にて 60 mL / 分で溶出する、80 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空中で濃縮し、2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン (2.26 g, 73% 収率) を紫色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.13 (s, 1 H)、6.48 (s, 1 H)、4.97 (br s., 1 H)、3.70 (dq, J = 13.5, 6.5 Hz, 1 H)、3.53 (s, 1 H)、1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6 H); LCMS 194.9 (M + H)⁺

【0195】

中間体10E：2-クロロ-5-(1-イソペンチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン

【化80】



40

【0196】

密封したバイアルにて、1-アジド-3-メチルブタン (73.2 mg, 0.647 ミリモル)、2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン (84 mg, 0.432 ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (17.10 mg, 0.086 ミリモル)、および硫酸銅 (II) (6.89 mg, 0.043 ミリモル) の混合物を 60 度で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、その混濁した溶液を水で 3 回、ブラインで 1 回洗浄し、

50

ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 0.5 % ないし 10 % メタノール / 塩化メチレン勾配を用いて 20 倍のカラム容量で 30 mL / 分で溶出する、12 g シリカゲルカラムでの M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2 - クロロ - 5 - (1 - イソペニチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (120 mg、90 % 収率) を無色の固体として得た。¹ H N M R (400 MHz、クロロホルム - d) 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.51 - 4.43 (m, 2 H), 3.75 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1 H), 1.94 - 1.85 (m, 2 H), 1.67 (dquin, J = 13.4, 6.8 Hz, 1 H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6 H); L C M S 308.3 (M + H)⁺

【 0197 】

実施例 10 :

20 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - 5 - (1 - イソペニチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (25 mg、0.081 ミリモル)、1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17.56 mg、0.122 ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (51.7 mg、0.244 ミリモル) のジオキサン (1 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、テトラメチル t - B u X p h o s (8.59 mg、0.018 ミリモル) および P d₂ (dba)₃ (7.44 mg、8.12 マイクロモル) の 5 : 1 トルエン / ジオキサン (0.5 mL) 中の攪拌した脱気混合物を 120 度で 3 分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら 90 度で 18 時間加熱し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶かした。5 分間攪拌した後、固体を濾過で取り除き、ジクロロメタンで徹底的に濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件 : カラム : ウォーターズ・エックスブリッジ C 18、19 × 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 0.1 % トリフルオロ酢酸 ; 勾配 : 20 分間にわたって 20 - 100 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分を用いて分取性 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - イソペニチル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · T F A (17 mg、37 % 収率) を得た。

¹ H N M R (500 MHz、D M S O - d₆) 9.07 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 1.80 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.51 (dt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1 H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6 H); L C M S 416.4 (M + H)⁺; H P L C r t 2.06 分 (条件 C)

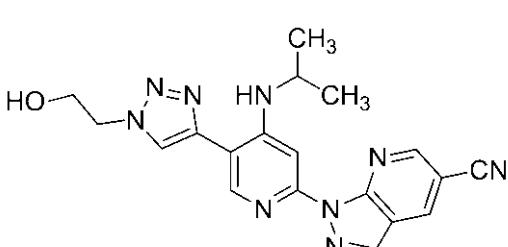
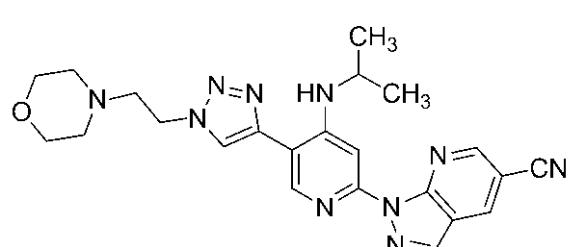
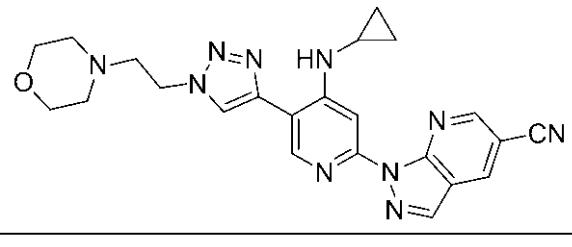
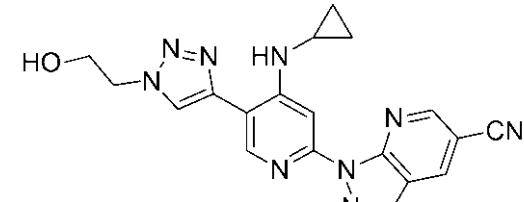
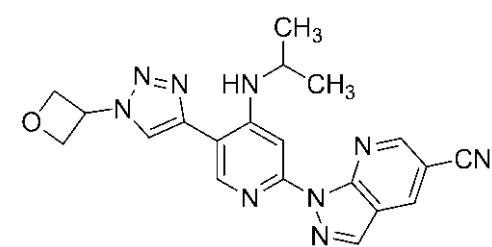
【 0198 】

表 2 に列挙される実施例は、実施例 10 に概説される方法を用い、イソプロピルアミンの代わりに適切なアミンを、1 - アジド - 3 - メチルブタンの代わりに適切な有機アジドを、そして 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルの代わりに適切なヘテロ環を用いて調製された。

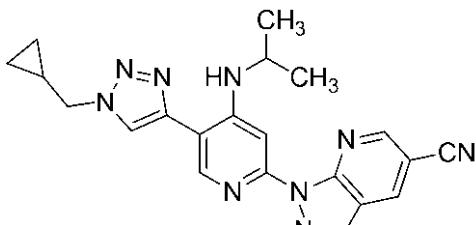
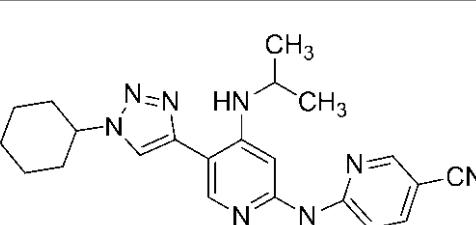
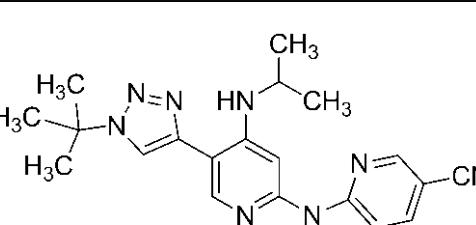
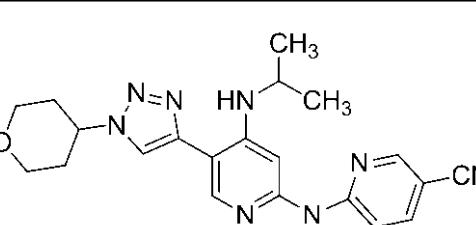
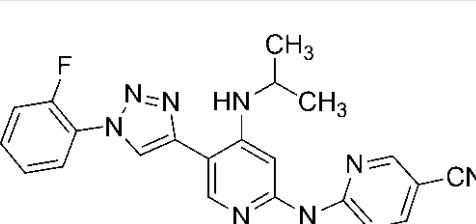
【 0199 】

表 2

【表 5】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
11		1.43	C	390.2
12		1.57	C	459.4
13		1.43	C	457.3
14		5.11	A	388.3
15		1.50	C	402.3

【表 6】

16		1.92	C	400.2	10
17		2.09	C	428.3	20
18		1.89	C	402.3	20
19		1.64	C	430.1	30
20		2.00	C	440.1	40

【表 7】

21		1.48	C	443.0	10
22		1.50	C	443.3	
23		2.02	C	402.2	20
24		1.70	C	430.2	30
25		1.95	C	443.3	
26		1.76	C	411.3	40

【表 8】

27		2.05	C	409.3
28		1.40	C	404.2
29		1.29	C	419.3

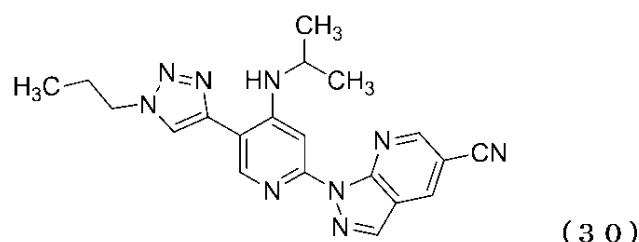
【0200】

実施例 30

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

30

【化 8 1】

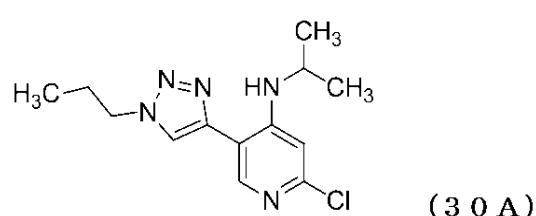


【0201】

40

中間体 30A : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化 8 2】



【0202】

50

アジ化ナトリウム（401mg、6.16ミリモル）の水（0.8mL）中攪拌溶液を1
-ブロモプロパン（0.421mL、4.62ミリモル）のT H F（0.2mL）中溶液で
処理した。反応混合物を80℃で1時間加熱し、次に室温にし、有機層と水層が分離する
まで放置した。上層を、ピペットを介して2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピル
ピリジン-4-アミン（60mg、0.308ミリモル）、アスコルビン酸ナトリウム（
12.21mg、0.062ミリモル）および1:1 tBuOH / 水（1mL）の混合物
を含有するバイアルに移した。この混合物を硫酸銅（II）（4.92mg、0.031ミリモル）
で処理し、該バイアルを密封し、反応混合物を60℃で2時間攪拌し、その時点
でLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を酢酸エチル（15
mL）で希釈し、その混濁した溶液を水で2回、そしてブラインで1回洗浄した。
有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、その残渣を0.5%ないし10%メタノ
ール / 塩化メチレンの勾配を用いて20倍のカラム容量で30mL / 分で溶出する、12
gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を
含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2-クロロ-N-イソプロピル-5-
（1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ピリジン-4-アミン（
73mg、85%収率）を無色の固体として得た。¹H NMR (400MHz、クロロ
ホルム-d) 8.26 (d, J = 6.2Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.42 (t, J = 7.2Hz, 2H)、3.76 (dq, J = 13.0、6.5Hz, 1H)、2.04 (sxt, J = 7.3Hz, 2H)、
1.36 (d, J = 6.4Hz, 6H)、1.04 (t, J = 7.4Hz, 3H)；LCMS 280.0 (M+H)⁺

【0203】

実施例30：

20mLのマイクロ波用バイアルにて、2-クロロ-N-イソプロピル-5-（1-ブ
ロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ピリジン-4-アミン（33mg、
0.1118ミリモル）、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル（2
5.5mg、0.177ミリモル）、および三塩基性リン酸カリウム（75mg、0.35
4ミリモル）のジオキサン（1mL）中混合物に窒素を5分間通気して脱気処理に供した。
分離バイアルにて、テトラメチルt-BuXphos（12.48mg、0.026ミリモル）およびPd₂(dba)₃（10.80mg、0.012ミリモル）の5:1トル
エン / ジオキサン（0.5mL）中の攪拌した脱気混合物を120℃で3分間加熱した。
この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを
密封した。反応混合物を攪拌しながら90℃で18時間加熱し、その時点でLCMSによ
ってその反応は完了していると判断された。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン（5
mL）に溶かした。5分間攪拌した後、固体を濾過で取り除き、ジクロロメタンで徹底的に
濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件：カラム
：ウォーターズ・エックスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A
：5:95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相B：95:5 ア
セトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：20分間にわたって15-70%
Bとし、次に100%Bで5分間保持する；流速：20mL / 分を用いて分取性LC/MS
を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通
して乾燥させて1-（4-（イソプロピルアミノ）-5-（1-プロピル-1H-1,2,
3-トリアゾール-4-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピ
リジン-5-カルボニトリル・TFA（18mg、30%収率）を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) 9.01 (s, 1H)、8.91 (s, 1H)、8
.68 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、4.40 (t, J = 6.9Hz, 2H)、1.89 (sxt, J = 7.1Hz, 2H)、1
.33 (d, J = 6.4Hz, 6H)、0.86 (t, J = 7.2Hz, 3H)；LCMS 388.3 (M+H)⁺；HPLC r t 1.78分（条件C）

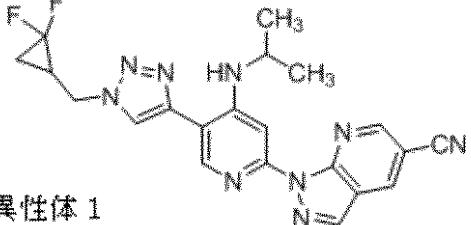
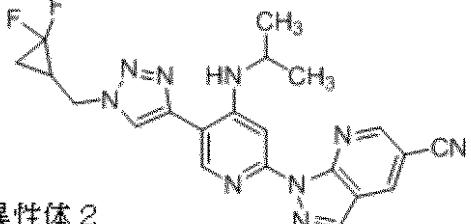
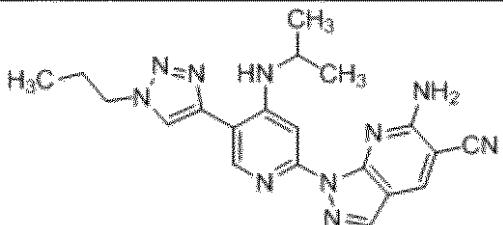
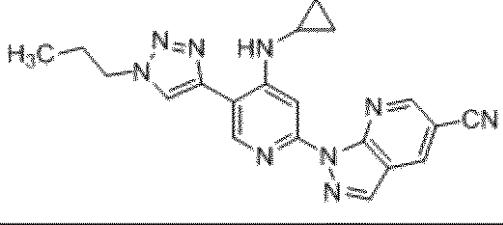
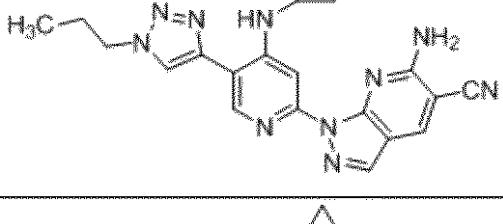
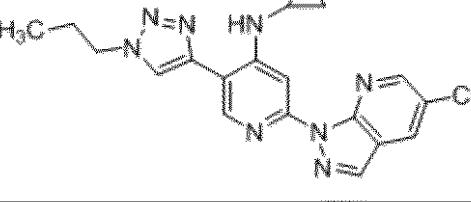
【0204】

表 3 に示される実施例は、実施例 3 0 について概説される方法を用い、中間体 1 0 A におけるイソプロピルアミンの代わりに適切なアミンを、1 - ブロモプロパンの代わりに適切なアルキルハライドまたはアルキルメシラートを、そして 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルの代わりに適切なヘテロ環を用いて調製された。

【 0 2 0 5 】

表 3

【表9】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
31		1.80	C	436.2
32		1.80	C	436.2
33		1.63	C	403.3
34		1.69	C	386.2
35		1.57	C	401.2
36		1.94	C	395.2

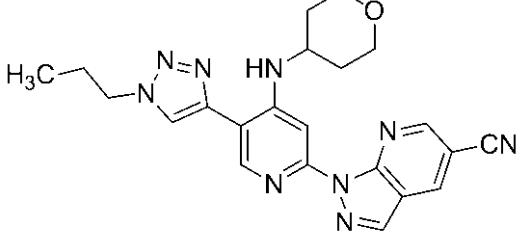
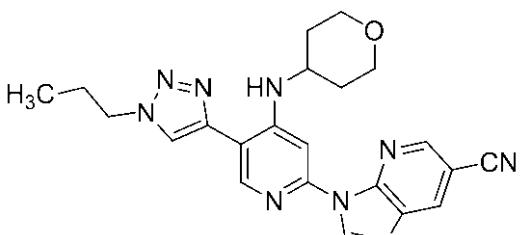
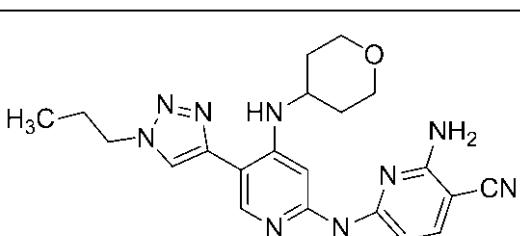
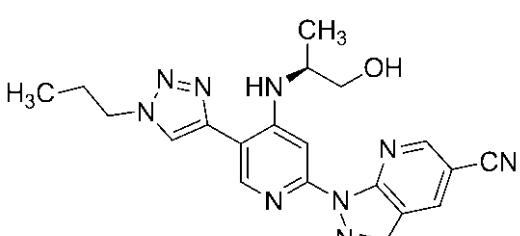
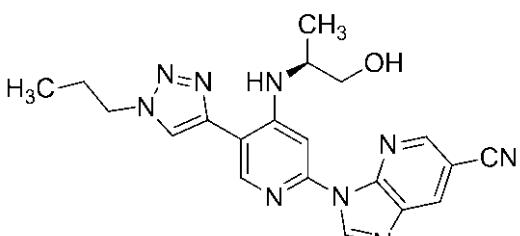
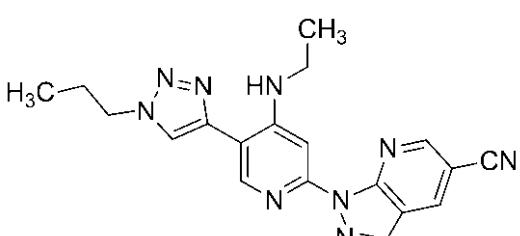
【表 10】

37		1.62	C	374.2
38		1.75	C	374.2
39		1.89	C	383.2
40		1.90	C	388.3
41		1.82	C	442.2
42		1.90	C	442.2

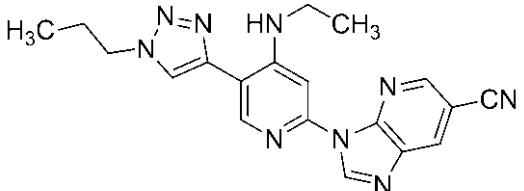
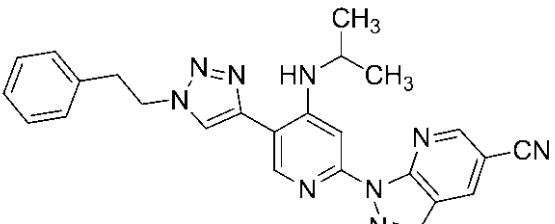
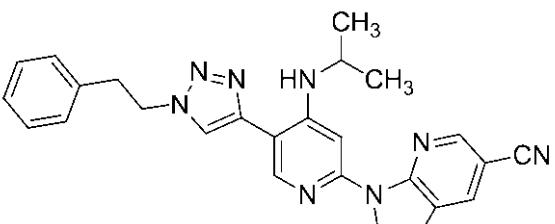
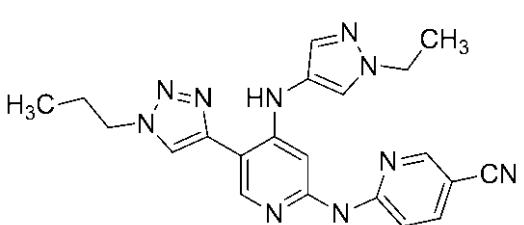
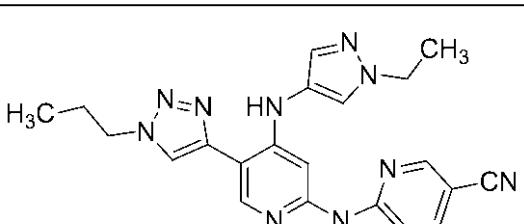
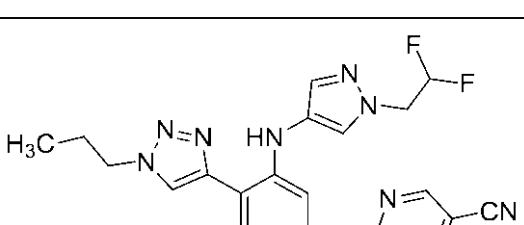
【表 1 1】

43		1.82	C	386.3
44		1.66	C	406.3
45		1.77	C	406.2
46		1.53	C	421.3
47		1.53	C	385.3
48		1.78	C	420.3

【表 1 2】

49		1.50	C	430.1	
50		1.61	C	430.1	10
51		1.41	C	445.1	20
52		5.14	A	404.1	30
53		6.73	A	404.1	
54		1.10	C	374.7	40

【表 1 3】

55		1.43	D	374.1
56		1.94	C	450.3
57		2.05	C	450.3
58		1.51	C	440.3
59		1.63	C	440.3
60		1.45	C	476.2

【表 1 4】

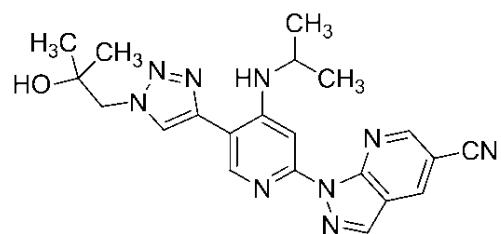
61		1.57	C	476.2
62		1.46	C	379.2

【0206】

実施例 6 3

1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 8 3】



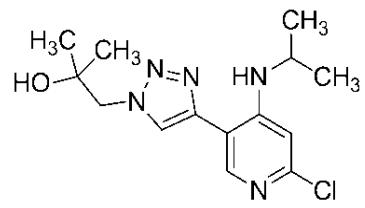
(63)

20

【0207】

中間体 63A : 1 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化 8 4】



(63A)

30

【0208】

密封したバイアルにて、2 , 2 - ジメチルオキシラン (0 . 3 1 6 m L 、 3 . 6 0 ミリモル) およびアジ化ナトリウム (1 3 4 m g 、 2 . 0 5 5 ミリモル) の 1 : 1 t B u O H / 水 (3 m L) 中混合物を 9 0 度で 4 時間攪拌した。混合物を室温にし、2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (1 0 0 m g 、 0 . 5 1 4 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (2 0 . 3 5 m g 、 0 . 1 0 3 ミリモル) 、および硫酸銅 (I I) (8 . 2 0 m g 、 0 . 0 5 1 ミリモル) で処理した。反応混合物を 4 5 度で 4 5 分間攪拌し、ついで室温で 1 8 時間攪拌し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。該混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈し、その混濁した溶液を 1

40

50

0 % 塩化リチウム溶液で 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。その残渣を 0 % ないし 10 % メタノール / 塩化メチレンの勾配を用いて 10 倍のカラム容量で 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの HPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、1 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (125 mg、0.403 ミリモル、79 % 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.43 (s, 2H)、3.76 (dq, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H)、2.90 (brs., 1H)、1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、1.33 (s, 6H)；LCMS 310.1 (M + H)⁺

【0209】

実施例 63：

標記化合物は、実施例 10 に記載の条件を用い、1 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (43 mg、0.139 ミリモル) および 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (30.0 mg、0.208 ミリモル) より合成された。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.33 (s, 1H)、5.00 (s, 1H)、4.39 (s, 2H)、3.87 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 1H)、1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、1.16 (s, 6H)；LCMS 418.3 (M + H)⁺；HPLC r t = 1.55 分 (条件 C)

【0210】

表 4 に示される実施例は、実施例 63 について概説される方法を用い、中間体 10 A におけるイソプロピルアミンの代わりに適切なアミンを、2, 2 - ジメチルオキシランの代わりに適切なエポキシドを、そして 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルの代わりに適切なヘテロ環を用いて調製された。

【0211】

10

20

30

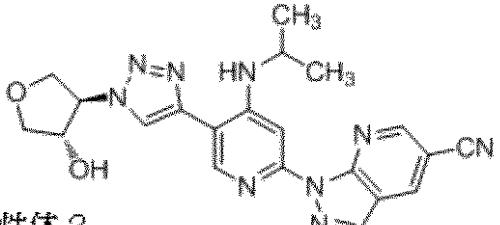
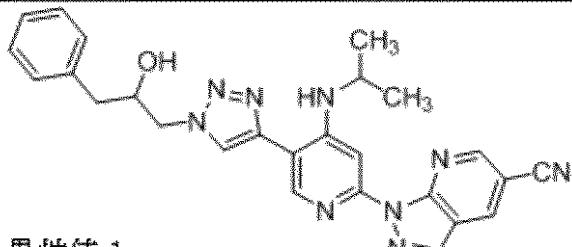
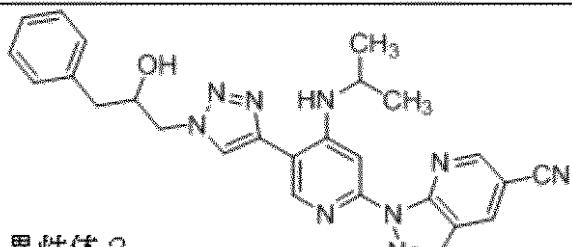
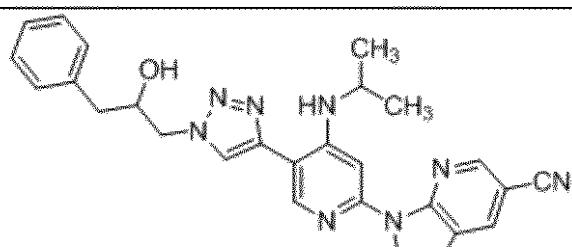
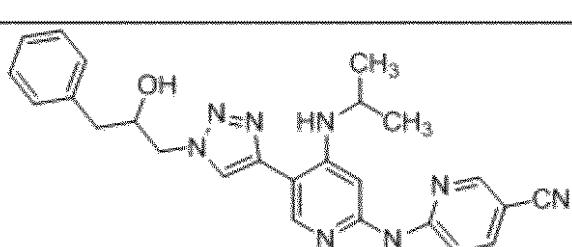
【表 15】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
64		7.82	A	458.2
65		5.45	A	404.1
66		1.38	C	404.0
67		1.57	C	418.3
68		1.47	C	404.2

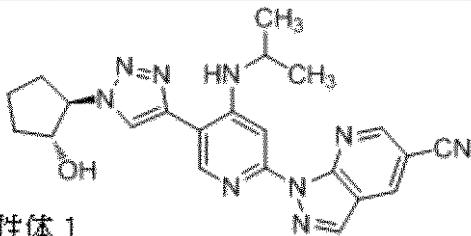
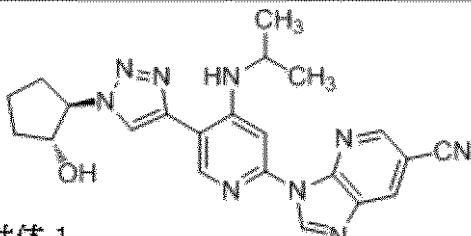
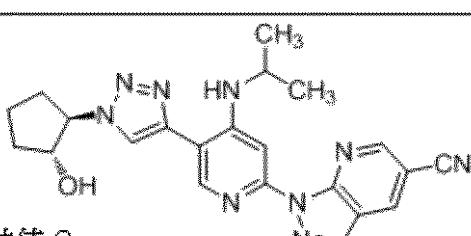
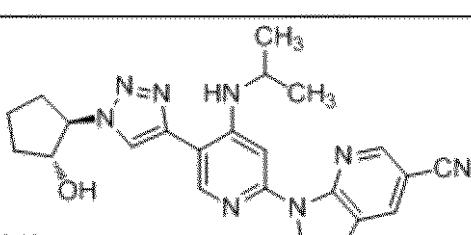
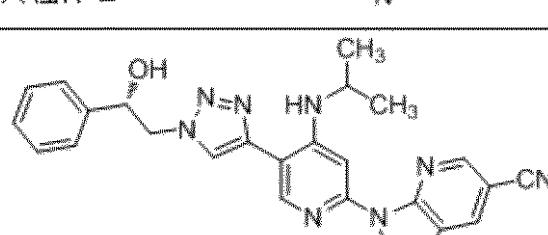
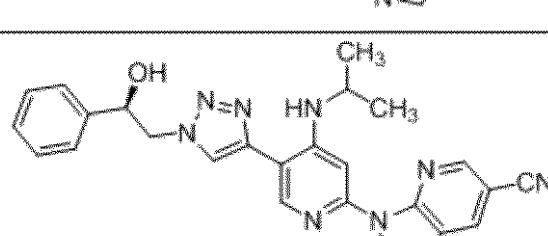
【表 1 6】

69		1.47	C	404.2	10
70		1.30	C	419.2	20
71		1.21	C	390.3	20
72		1.36	C	390.1	30
73		1.40	C	432.3	30
74		1.47	C	432.1	40

【表 17】

75	 異性体 2	1.41	C	432.1	
76	 異性体 1	1.84	C	480.1	10
77	 異性体 2	1.84	C	480.3	20
78	 異性体 1	1.92	C	480.3	30
79	 異性体 2	2.05	C	479.9	

【表 1 8】

80		1.61	C	430.2
81		1.69	C	430.3
82		1.61	C	430.2
83		1.69	C	430.1
84		1.43	C	466.0
85		1.75	C	466.3

【表 1 9】

86		1.45	C	466.2
87		1.46	C	466.2
88		1.30	D	418.0
89		1.51	C	418.0
90		1.30	D	418.0
91		1.59	C	418.3

【表 2 0】

92		1.64	C	432.2	
93		1.63	C	432.3	10
94		1.72	C	432.2	20
95		1.72	C	432.2	
96		7.49	A	444.1	30
97		1.38	C	433.1	40

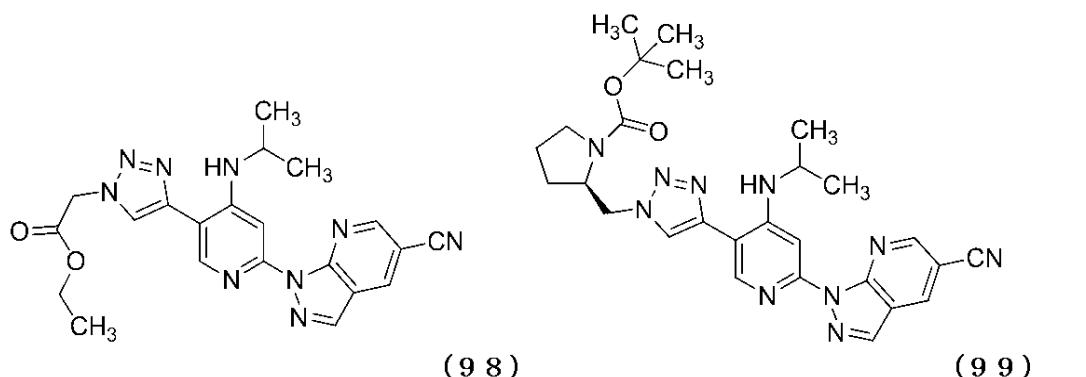
【0212】

実施例 98 および 99

エチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) アセタート (98) および (R) - tert - ブチル 2 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル)

ピロリジン - 1 - カルボキシラート (99)

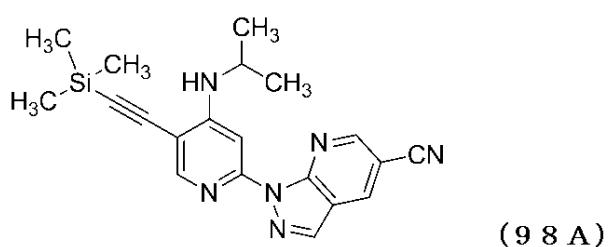
【化85】



【0213】

中間体98A : 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化86】



【0214】

25 mLのバイアルにて、1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.17 g、2.89ミリモル) およびヨウ化銅 (I) (71 mg、0.373ミリモル) のDMF (10 mL) 中溶液に窒素を10分間通気して脱気処理に供した。該混合物をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (0.264 g、0.376ミリモル) およびトリエチルアミン (8.07 mL、57.9ミリモル) で処理し、5分間脱気処理に供した。トリメチルシリルアセチレン (0.521 mL、3.76ミリモル) を加え、該バイアルを密封し、反応混合物をマイクロ波を用いて120 °Cで25分間加熱し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル (35 mL) に溶かした。溶液を濾過し、次に10%塩化リチウムで2回、そしてブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その残渣を0.5% - 2%メタノール / ジクロロメタンを用いて60 mL / 分で溶出する、80 gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空中で濃縮し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.07 g、99%収率) をコハク色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.41 (s, 1 H)、8.37 (s, 1 H)、7.50 (s, 1 H)、5.14 (d, J = 7.0 Hz, 1 H)、3.89 (dq, J = 13.3、6.5 Hz, 1 H)、1.38 (d, J = 6.2 Hz, 6 H)、0.33 (s, 9 H); LCMS 375.0 (M + H)⁺

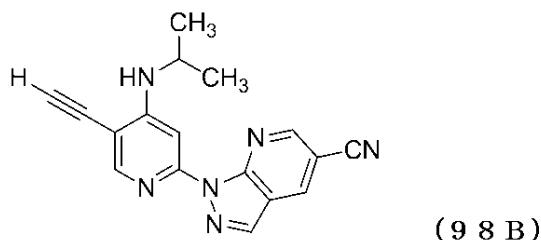
30

40

【0215】

中間体98B : 1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 8 7】



【0216】

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 . 0 7 g 10
、 2 . 8 6 ミリモル) の無水メタノール (5 m L) 中攪拌溶液を 0 °C に冷却し、炭酸カリウム (0 . 3 9 5 g 、 2 . 8 6 ミリモル) で処理した。反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールの大部分を窒素流で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かした。固体を濾過で取り除き、濾液を水で 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 2 % メタノール / ジクロロメタンを用いて 4 0 m L / 分で溶出する、 4 0 g シリカゲルカラムでの M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、 1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] 20
ピリジン - 5 - カルボニトリル (6 2 5 m g 、 7 2 % 収率) をコハク色の固体として得た。
¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) δ 8 . 9 5 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 5 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 8 (s , 1 H) 、 7 . 5 0 (s , 1 H) 、 5 . 1 3 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 9 1 (d q , J = 1 3 . 4 、 6 . 5 H z , 1 H) 、 3 . 5 8 (s , 1 H) 、 1 . 3 8 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H) ; L C M S 3 0 3 . 0 (M + H)⁺

【0217】

実施例 9 8 :

密封したバイアルにて、エチル 2 - アジドアセタート (4 1 . 5 m g 、 0 . 1 1 2 ミリモル) 、 1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 7 m g 、 0 . 0 5 6 ミリモル) 、および銅粉末 (1 7 . 8 7 m g 、 0 . 2 8 1 ミリモル) の 1 : 1 t - B u O H / 水 (0 . 4 m L) 中混合物を室温で 6 0 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を濾過し、その粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ C 1 8 、 1 9 × 2 5 0 m m 、 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル：水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル：水 + 0 . 1 % トリフルオロ酢酸；勾配：2 0 分間にわたって 1 5 - 1 0 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する；流速：2 0 m L / 分を用いて分取性 LC / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させてエチル 2 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセタート · T F A (2 . 6 m g 、 8 . 3 % 収率) を得た。
¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) δ 9 . 0 5 (s , 1 H) 、 9 . 0 2 (s , 1 H) 、 8 . 8 3 (s , 1 H) 、 8 . 6 4 (s , 1 H) 、 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 2 3 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 3 5 (s , 1 H) 、 5 . 5 5 (s , 2 H) 、 4 . 2 4 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 8 8 (d , J = 6 . 7 H z , 1 H) 、 1 . 3 3 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) 、 1 . 2 6 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) ; L C M S 4 3 2 . 3 (M + H)⁺ ; H P L C r t = 1 . 7 1 分 (条件 C)

【0218】

実施例 9 9 :

2 ドラムのバイアルにて、(S) - tert - プチル 2 - (アジドメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (71.8 mg、0.318ミリモル)、1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (32 mg、0.106ミリモル)、およびアスコルビン酸ナトリウム (4.19 mg、0.021ミリモル) の混合物を硫酸銅 (II) (1.689 mg、10.58マイクロモル) (水溶液 1 mL 当たり 100 mg) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を室温にし、0.5 mL の飽和 NH₄Cl と 10% NH₄OHとの 9 : 1 混合液で処理し、20 分間攪拌した。酢酸エチル (3 mL) を加え、その混合物を 5 分間攪拌した。その明青色の最下相を分離し、有機相を水で 1 回洗浄し、真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ (XBridge) C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 40 - 80% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて (S) - tert - プチル 2 - ((4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシラート (36 mg、62% 収率) を得た。
¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) (回転異性体) 9.05 (s, 1 H)、9.03 (d, J = 1.8 Hz, 1 H)、8.77 (s, 1 H)、8.64 (s, 1 H)、8.61 (br s., 1 H)、8.38 - 8.25 (m, 1 H)、7.33 (s, 1 H)、4.66 - 4.45 (m, 2 H)、4.20 (br s., 1 H)、3.92 - 3.79 (m, 1 H)、3.32 - 3.18 (m, 2 H)、1.94 (br s., 1 H)、1.86 - 1.59 (m, 3 H)、1.45 - 1.27 (m, 15 H)；LCMS 529.2 (M + H)⁺；r.t = 2.068 分 (条件 C)

【0219】

表 5 に示される実施例は、実施例 98 および 99 について概説される方法を用い、2 - アジド - 1 - モルホリノエタノンの代わりに適切な有機アジドを用いて調製された。

【0220】

表 5

10

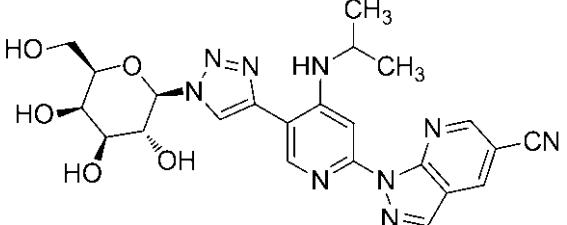
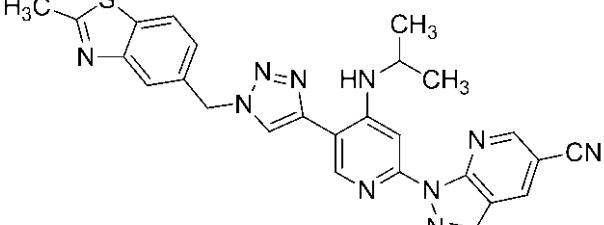
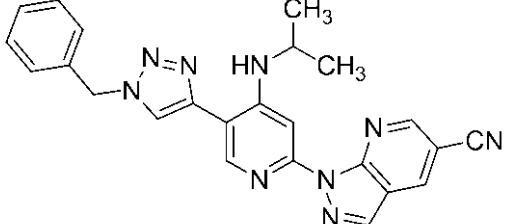
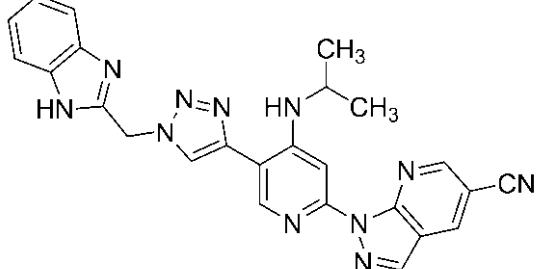
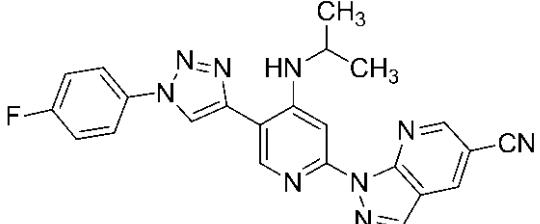
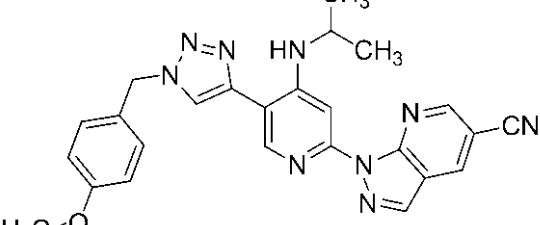
20

30

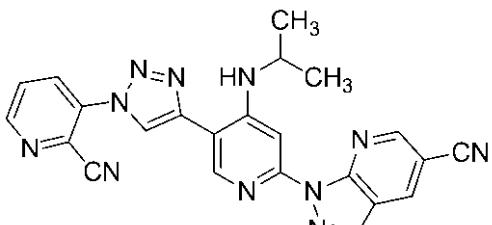
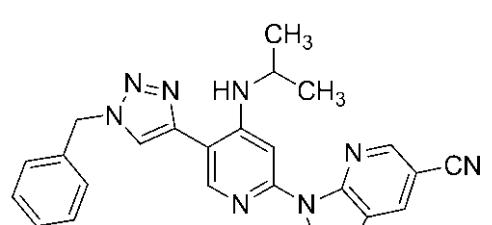
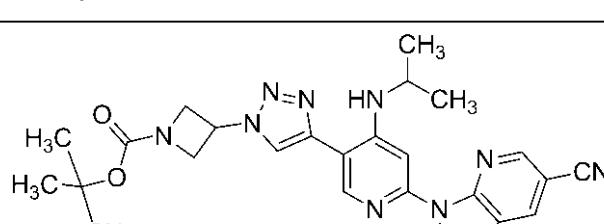
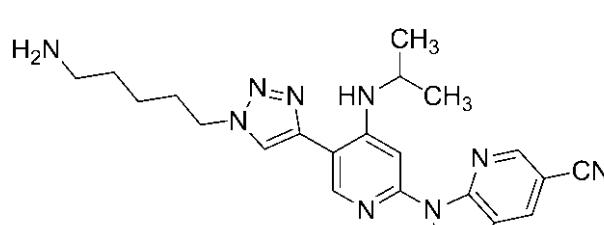
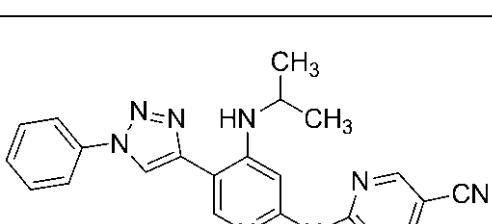
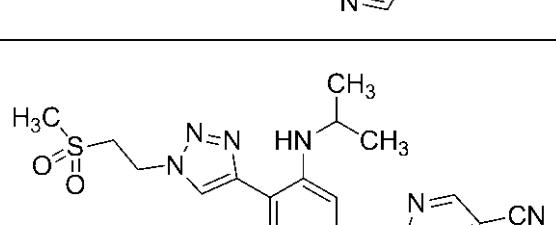
【表 2 1】

Ex. No.	構造式	工程 3 方法	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
100		A	2.29	C	567.3
101		A	1.42	C	473.3
102		A	1.57	C	468.3
103		A	1.71	C	438.2
104		A	1.92	C	465.3

【表 2-2】

105		A	1.07	C	508.3
106		A	1.83	C	507.3
107		A	1.87	C	436.3
108		A	1.52	C	476.3
109		A	1.97	C	440.3
110		A	1.96	C	466.3

【表23】

111		A	1.65	C	448.3
112		A	1.60	D	454.3
113		B	2.01	C	501.3
114		B	1.25	C	431.1
115		B	1.70	D	422.3
116		B	1.45	C	452.0

【0221】

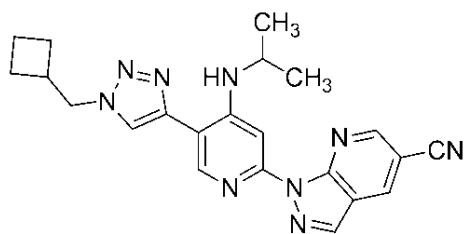
実施例117

1 - (5 - (1 - (シクロブチルメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)

50

- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 8 8】



(117)

10

【0222】

アジ化ナトリウム (21 mg、0.323ミリモル) および(プロモメチル)シクロブタン (0.033 mL、0.295ミリモル) のDMF (0.1 mL) 中攪拌溶液を100で2時間攪拌し、次に室温となるようにした。その混合物を1-(5-エチニル-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (28 mg、0.093ミリモル)、THF (0.5 mL) および水 (0.3 mL) の混合物を含有するバイアルに濾過して入れた。この混合物をアスコルビン酸ナトリウム (水中0.51M) (0.054 mL、0.028ミリモル) および硫酸銅 (II) (水中0.62M) (0.015 mL、9.26マイクロモル) で処理し、該バイアルを密封し、反応混合物を65で2時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。該混合物を室温にし、1 mLの0.5 M EDTA (pH 8) で処理した。不均一な混合物を30分間激しく攪拌し、次に青色の水相を取り出し、THF (0.5 mL) で1回、そして酢酸エチル (1 mL) で1回抽出した。有機相を合わせ、酢酸エチルで4 mLに希釈し、次に0.5 M EDTA (pH 8) で1回、10%塩化リチウムで1回、そしてブラインで1回洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件:カラム:エックスブリッジ C18、19×200 mm、5 μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.1%トリフルオロ酢酸;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.1%トリフルオロ酢酸;勾配:20分間にわたって10-70%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20 mL/分を用いて分取性LC/MSを介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて1-(5-(1-(シクロブチルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル・TFA (37 mg、73%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、4.50 (d, J = 7.4 Hz, 2H)、3.91 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H)、2.85 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H)、2.12-1.97 (m, 2H)、1.94-1.77 (m, 4H)、1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LCMS 414.3 (M+H)⁺; HPLC r t = 1.69分(条件D)

20

【0223】

表6に示される実施例は、実施例117について概説される方法を用い、(プロモメチル)シクロブタンの代わりに適切な有機ハライドまたはメシラートを用いて調製された。有機ハライドがHC1またはHB_r塩として得られる場合には、有機アジド形成工程の間に等モル量の炭酸カリウムを用いた。

【0224】

表 6

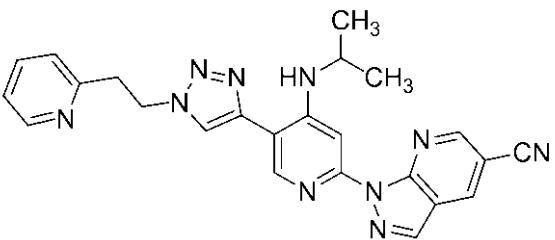
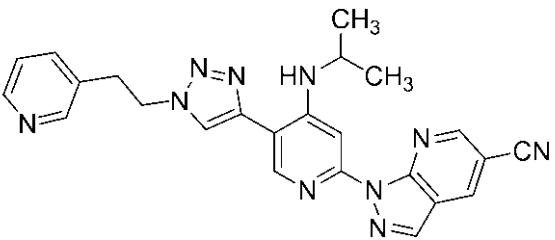
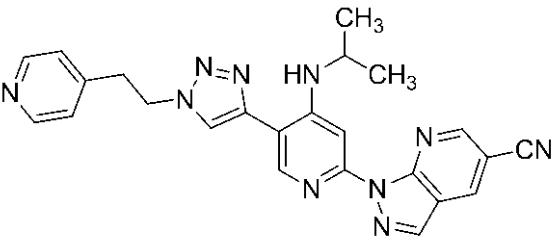
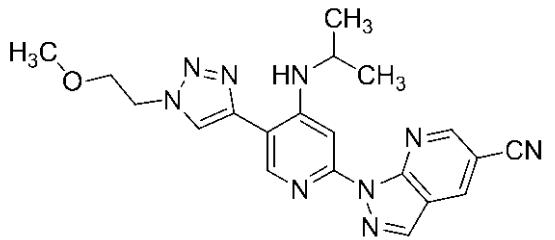
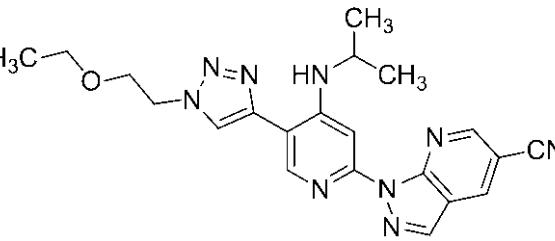
30

30

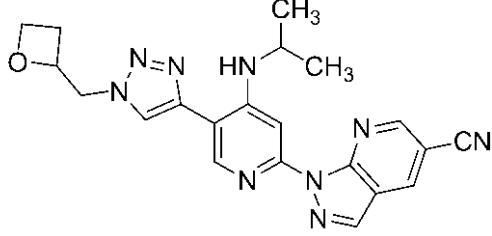
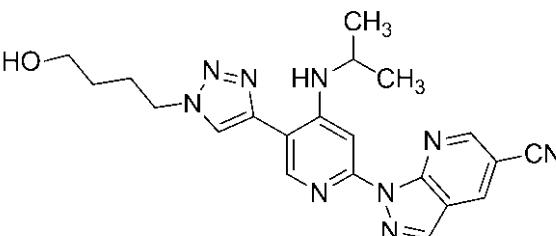
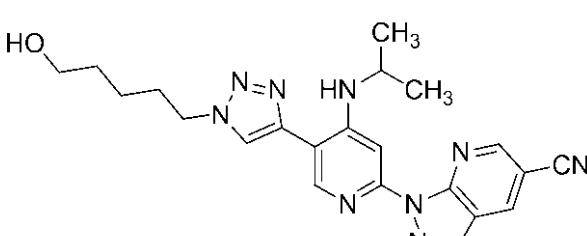
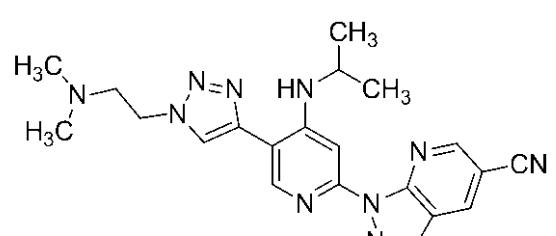
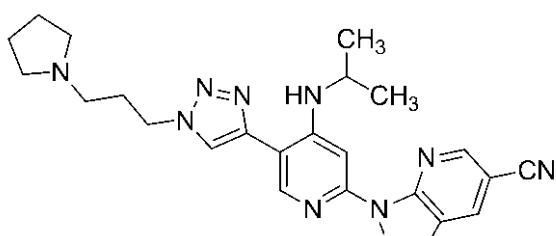
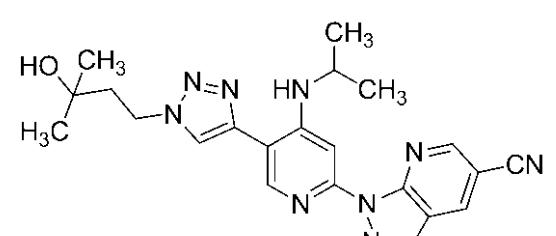
40

40

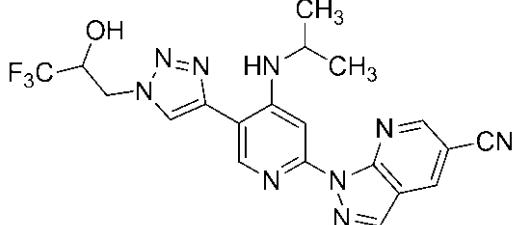
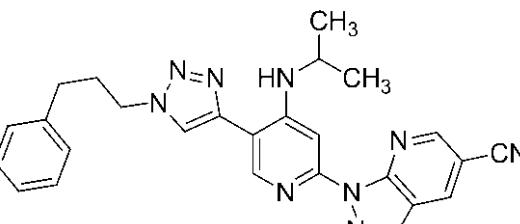
【表 2 4】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
118		1.03	D	451.3
119		1.63	C	451.3
120		1.65	C	451.1
121		1.33	D	404.0
122		1.73	C	418.1

【表 2 5】

123		1.59	C	416.2	10
124		1.47	C	418.2	20
125		1.59	C	432.3	30
126		1.45	C	417.0	40
127		1.28	C	457.1	
128		5.96	A	432.1	

【表 2 6】

129		1.71	C	458.3
130		2.14	C	464.0

10

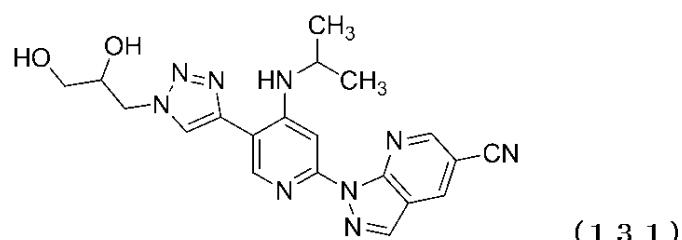
【0225】

実施例 131

20

1 - (5 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 8 9】



30

【0226】

密封したバイアルにて、グリシドール (0 . 0 2 6 m L 、 0 . 3 9 7 ミリモル) およびアジ化ナトリウム (2 6 . 7 m g 、 0 . 4 1 0 ミリモル) の 1 : 1 t B u O H / 水 (0 . 5 m L) 中混合物を 5 0 ℃ で 2 時間攪拌した。該混合物を室温にし、1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (4 0 m g 、 0 . 1 3 2 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (1 1 . 4 m g 、 0 . 0 5 8 ミリモル) 、硫酸銅 (I I) (5 . 2 8 m g 、 0 . 0 3 3 ミリモル) 、および T H F (0 . 2 m L) で処理した。反応混合物を 5 0 ℃ で 2 0 分間、次に室温で 1 時間攪拌し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。その混合物を真空下で濃縮し、その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C 1 8 、 1 9 × 2 0 0 m m 、 5 μ m 粒子；移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 水 + 1 0 m M 酢酸アンモニウム；勾配：2 5 分間にわたって 1 0 - 5 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 5 分間保持する；流速：2 0 m L / 分を用いて分取性 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (9 m g 、 1 6 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 0 4 (s , 1 H) 、 9 . 0 2 (s , 1 H) 、 8 . 7 6 (s , 1 H) 、 8 .

40

50

6.3 (s , 1 H)、8.62 (s , 1 H)、8.35 (d , J = 7.2 Hz , 1 H)、7.32 (s , 1 H)、5.29 (d , J = 5.3 Hz , 1 H)、4.97 (t , J = 5.4 Hz , 1 H)、4.61 (dd , J = 13.8、2.9 Hz , 1 H)、4.34 (dd , J = 13.8、8.5 Hz , 1 H)、3.94 (br s . , 1 H)、3.91 - 3.82 (m , 1 H)、1.32 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS 420.3 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 1.29 分 (条件 C)

【 0227 】

表 7 に示される実施例は、実施例 131 について概説される方法を用い、グリシドールの代わりに適切なエポキシドを用いて調製された。

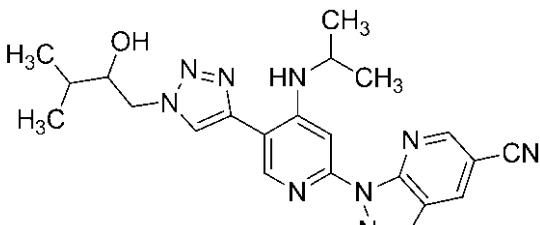
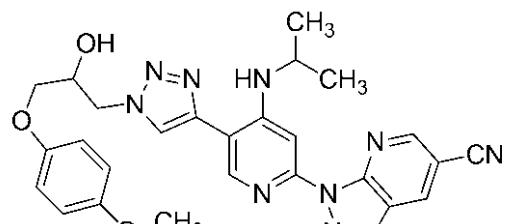
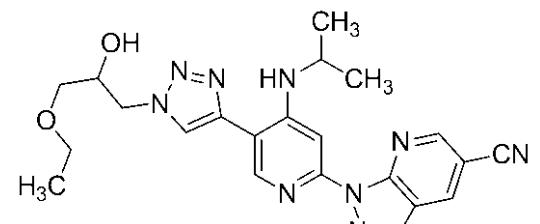
【 0228 】

表 7

【 表 27 】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
132		1.93	C	559.4
133		1.45	C	434.0
134		1.33	D	418.3

【表 2 8】

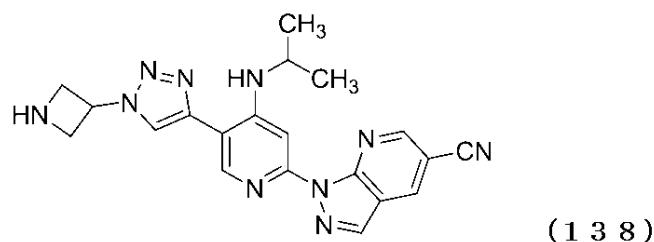
135		1.44	D	432.3
136		1.57	D	526.0
137		1.32	D	448.0

【0229】

実施例 138

1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化90】



【0230】

tert - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (415 mg 、 0.829 ミリモル) のジクロロメタン / TFA (2 : 1) (9 mL) 中溶液を窒素雰囲気下にて 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮させ、残渣をジクロロメタン (10 mL) から 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その残渣をジクロロメタン (30 mL) に溶かし、その混濁溶液を半飽和の炭酸水素ナトリウム (20 mL) で処理し、その結果として無色の固体を沈殿させた。さらにジクロロメタンを加え、激しく攪拌するも沈殿物を溶かすことはできず、そこで固体を濾過により集め、水で 2 回、ジエチルエーテルで 1 回洗浄し、次に高真空下で乾燥させ

40

50

10

20

て 1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (285 mg、 0.712 ミリモル、 86 % 収率) を無色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (d , J = 1.2 Hz , 1 H) 、 9.03 (d , J = 1.3 Hz , 1 H) 、 8.97 (s , 1 H) 、 8.66 (s , 1 H) 、 8.59 (s , 1 H) 、 8.22 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) 、 7.39 (s , 1 H) 、 5.73 (t , J = 7.4 Hz , 1 H) 、 4.55 (br s . , 4 H) 、 3.99 - 3.83 (m , 1 H) 、 1.33 (d , J = 6.3 Hz , 6 H) ; LCMS 401.3 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.21 分 (条件 C)

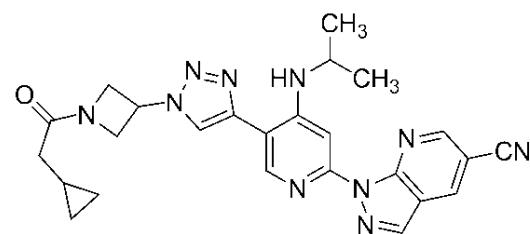
【 0231 】

10

実施例 139

1 - (5 - (1 - (1 - (2 - シクロプロピルアセチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【 化 91 】



(139)

20

【 0232 】

5 mL のバイアルにて、 1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (21 mg、 0.052 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.022 mL、 0.157 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中の攪拌混合物を 2 - シクロプロピルアセチルクロリド (6.84 mg、 0.058 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 30 分間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールを 1 滴添加し、残っているいずれの酸クロリドもクエンチさせた。溶媒を窒素流で蒸発させ、その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - (2 - シクロプロピルアセチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (19 mg、 74 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)

30

8.90 (s , 1 H) 、 8.89 (s , 1 H) 、 8.86 (s , 1 H) 、 8.48 (s , 1 H) 、 8.46 (s , 1 H) 、 8.08 (d , J = 6.7 Hz , 1 H) 、 7.20 (s , 1 H) 、 5.56 - 5.43 (m , 1 H) 、 4.59 (t , J = 8.7 Hz , 1 H) 、 4.43 - 4.37 (m , 1 H) 、 4.34 (t , J = 9.1 Hz , 1 H) 、 4.22 - 4.09 (m , 1 H) 、 3.81 - 3.66 (m , 1 H) 、 1.95 (d , J = 6.6 Hz , 2 H) 、 1.17 (d , J = 5.7 Hz , 6 H) 、 0.92 - 0.78 (m , 1 H) 、 0.33 (d , J = 7.7 Hz , 2 H) 、 0.00 (d , J = 4.1 Hz , 2 H) ; LCMS 483.3 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.65 分 (条件 C)

40

【 0233 】

表 8 に示される実施例は、実施例 139 について概説される方法を用い、 2 - シクロブ

50

ロピルアセチルクロリドの代わりに、適切な酸クロリド、クロロホルマート、または臭化シアンを用いて調製された。

【0234】

表8

【表29】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
140		1.08	D	446.1
141		1.20	C	426.2
142		1.26	D	459.0
143		1.63	C	505.2
144		1.29	C	471.2

【表 3 0】

145		1.24	C	469.1
146		1.41	C	485.1

10

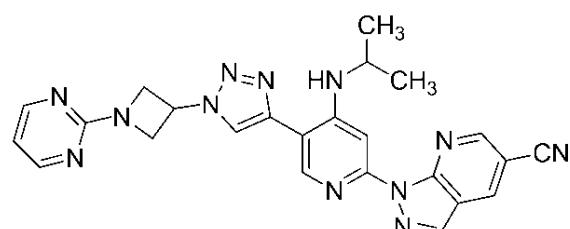
【0235】

実施例 147

20

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化92】



(147)

30

【0236】

2 ドラムのバイアルにて、1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (43 mg、0.107 ミリモル) およびヒューニッヒ (Hunig) 塩基 (0.056 mL、0.322 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 中溶液を 2 - クロロピリミジン (16 mg、0.140 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 80 ℃ で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS によってそれは実質的に完了していると判断された。該混合物を室温に冷却し、その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 4 分間保持する；流速：2.0 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (11 mg、20 % 収率) を得た。LCMS (方法 D) は 479.3 (M + H)⁺、r t = 1.24 分を検出する。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) δ 9.15 (s, 1 H)、9.05 (s, 1 H)、9.02 (s, 1 H)、8.64 (br s, 2 H)、8.4

40

50

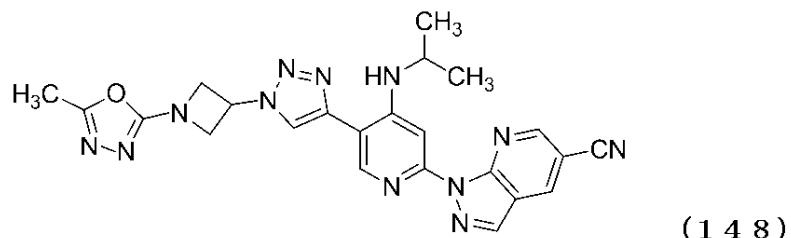
5 (d , J = 4.6 Hz , 2 H)、 8.26 (d , J = 7.1 Hz , 1 H)、 7.34 (s , 1 H)、 6.81 (t , J = 4.6 Hz , 1 H)、 5.77 (br s . , 1 H)、 4.68 (t , J = 8.7 Hz , 2 H)、 4.47 (dd , J = 9.2、 5.0 Hz , 2 H)、 4.01 - 3.77 (m , 1 H)、 1.32 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LCMS 479.3 (M + H)⁺ ; HPLC rt = 1.24 分 (条件 D)

【 0237】

実施例 148

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【 化 93】



【 0238】

tert - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (60 mg 、 0.120 ミリモル) を 1 : 1 ジクロロメタン / TFA (2 mL) に溶かし、反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で LCMS は Boc 基が完全に取り除かれたことを示した。混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンより 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その残渣を DMF (2 mL) に溶かし、混合物をヒューニッヒ塩基 (0.105 mL 、 0.6 ミリモル) で、つづいて 2 - プロモ - 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール (29.3 mg 、 0.180 ミリモル) で処理した。反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該溶液を室温にし、その粗材料を次の条件 : カラム : エックスプリッジ C18 、 19 × 200 mm 、 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 25 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する ; 流速 : 2.0 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (24 mg 、 41 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.13 (s , 1 H)、 9.05 (s , 1 H)、 9.02 (d , J = 1.8 Hz , 1 H)、 8.63 (d , J = 9.7 Hz , 2 H)、 8.22 (d , J = 7.2 Hz , 1 H)、 7.35 (s , 1 H)、 5.81 (quint , J = 5.5、 2.4 Hz , 1 H)、 4.70 (t , J = 8.5 Hz , 2 H)、 4.54 (dd , J = 8.8、 5.3 Hz , 2 H)、 3.88 (d s x t , J = 13.0、 6.5 Hz , 1 H)、 2.39 (s , 3 H)、 1.32 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LCMS 483.0 (M + H)⁺ ; HPLC rt = 1.27 分 (条件 D)

【 0239】

実施例 149

1 - (5 - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3

10

20

30

30

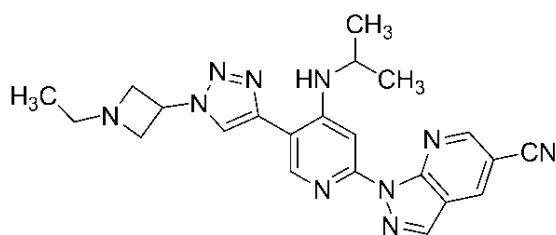
40

40

50

, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化94】

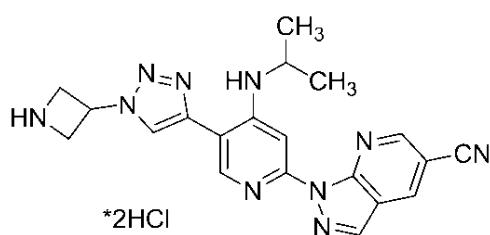


(149)

【0240】

中間体 149A : 1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 HCl

【化95】



(149A)

10

20

30

40

50

【0241】

tert - ブチル 3 - (4 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (82 mg、0.164 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液を HCl (ジオキサン中 4 M) (1 mL、4.00 ミリモル) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってそれは完了していると判断され、無色の沈殿物が観察された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタンから 3 回濃縮し、1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 HCl を無色の固体として得た。LCMS 401.1 (M + H)⁺

【0242】

実施例 149 :

1 - (5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 HCl (39 mg、0.082 ミリモル)、アセトアルデヒド (THF 中 5 M 溶液) (0.066 mL、0.330 ミリモル)、および酢酸カリウム (24.26 mg、0.247 ミリモル) のメタノール (1 mL) 中の攪拌懸濁液をシアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.36 mg、0.165 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。混合物を 2、3 滴の 1 M 水酸化ナトリウムで処理し、5 分間攪拌し、ついで真空中で濃縮した。その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 20 - 60 % B とし、次に 100 % B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリ

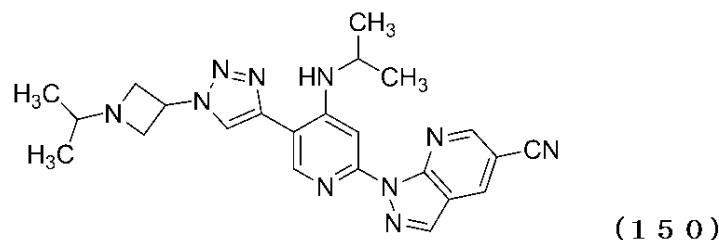
ル(4 mg、9.15マイクロモル、11.10%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.62 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、5.33 (quin, J = 6.6 Hz, 1H)、3.91 - 3.82 (m, 1H)、3.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、3.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、2.55 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)、0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS 429.3 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.53分(条件C)

【0243】

実施例150

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - イソプロピルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化96】



【0244】

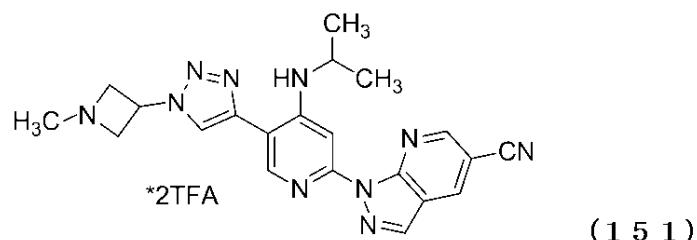
標記化合物は、実施例149にて記載される方法を用い、アセトアルデヒドの代わりにアセトンを用いて調製された。LCMS 443.1 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.68分(条件C)

【0245】

実施例151

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル・2TFA

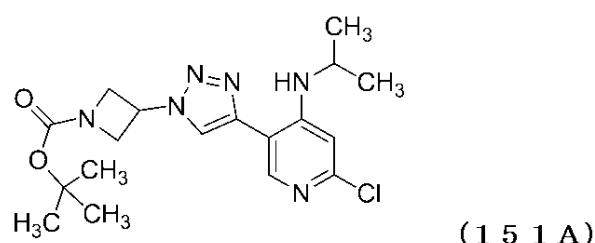
【化97】



【0246】

中間体151A: tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート

【化98】



10

20

30

40

50

【0247】

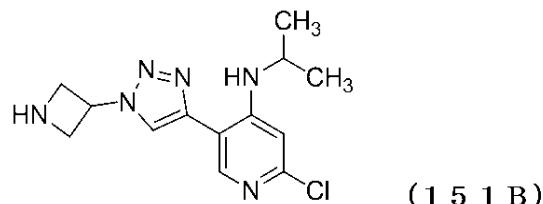
tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラートは、中間体 10 E に記載の条件を用いて、tert - ブチル 3 - アジドアゼチジン - 1 - カルボキシラート、および 2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミンより調製された。LCMS 393.4 (M + H)⁺

【0248】

中間体 151B : 5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【化99】

10



【0249】

tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (150 mg, 0.382 ミリモル) を 2 : 1 DCM / TFA (3 mL) に溶かした。

20

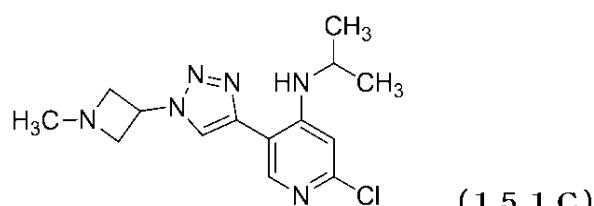
反応混合物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンから 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その残渣を水 (2 mL) に溶かし、その攪拌溶液を 1 M 水酸化ナトリウムで処理し、無色の固体を沈殿させた。該混合物をジクロロメタン (4 mL) で 3 回抽出し、有機相を合わせ、1 M 水酸化ナトリウムで 1 回、そして水で 1 回洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して 5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (93 mg, 0.318 ミリモル、83% 収率) を無色の固体として得た。LCMS 293.3 (M + H)⁺

【0250】

30

中間体 151C : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化100】



【0251】

40

5 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (68 mg, 0.232 ミリモル) およびホルムアルデヒド (37%、水性) (0.026 mL, 0.348 ミリモル) のメタノール (1.5 mL) 中混合物を窒素雰囲気下で 20 分間攪拌した。混合物をシアノ水素化ホウ素ナトリウム (29.2 mg, 0.465 ミリモル) で処理し、該反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールを窒素流で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (2 mL) に溶かした。その混濁した溶液を水 (0.5 mL) で 3 回、そしてブラインで 1 回洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 3% の、ついで 8% のメタノール / 塩化メチレンを用いて 18 mL / 分で溶出する、4 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマト

50

グラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン(63mg、88%収率)を無色の固体として得た。LCMS 307.1(M+H)⁺

【0252】

実施例151：

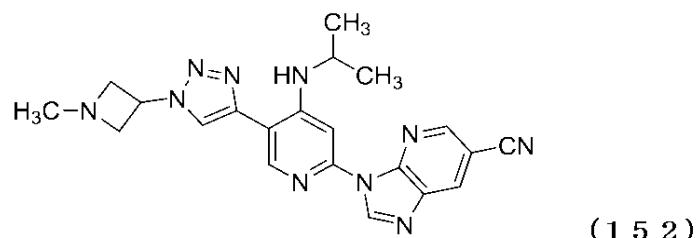
実施例151は、実施例10に記載の条件を用い、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン、および1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルより調製された。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.06(s, 1H)、9.05-8.97(m, 2H)、8.67(s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.30(br s., 1H)、7.43(s, 1H)、5.71(br s., 1H)、5.11-4.37(m, 4H)、4.05-3.80(m, 1H)、3.04(br s., 3H)、1.33(d, J=6.2Hz, 6H); LCMS 415.3(M+H)⁺; HPLC rt = 1.39分(条件C)

【0253】

実施例152

3-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

【化101】



【0254】

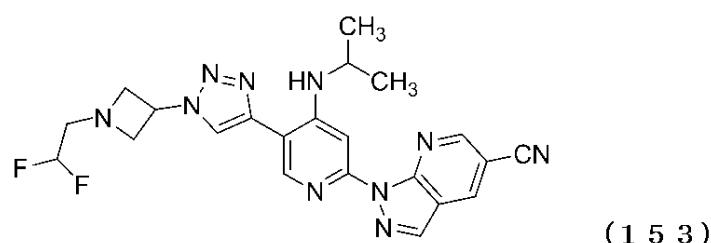
実施例152は、実施例151にて記載される一般的な条件に従って、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルの代わりに3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリルを用いて調製された。LCMS 415.2(M+H)⁺; HPLC rt = 1.47分

【0255】

実施例153

3-(5-(1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-カルボニトリル

【化102】



【0256】

中間体153A：2-クロロ-5-(1-(1-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン

10

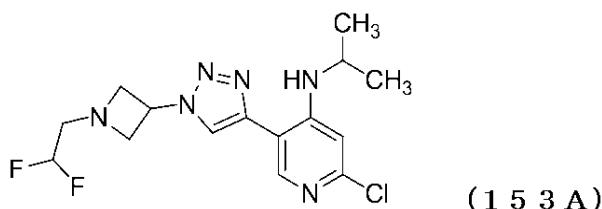
20

30

40

50

【化103】



【0257】

tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (154 mg、 0.392 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を TFA (1 mL、 12.98 ミリモル) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣をイソプロパノールより 2 回、そしてジクロロメタンより 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その残渣を無水 DMF (2 mL) に溶かし、 5 mL のマイクロ波用バイアルに移し、その溶液を炭酸カリウム (179 mg、 1.294 ミリモル) で、ついで 2 - ヨード - 1 , 1 - ジフルオロエタン (0.041 mL、 0.470 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 110 °C で 1 時間加熱した。LCMS は反応が完了に至っていなかったことを示し、そのためそれをマイクロ波を介してさらに 30 分間加熱した。LCMS は変化がなく、それで該反応混合物をこの時点で後処理に付した。
10
。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (15 mL) に溶かした。その混濁した溶液を 10 % 塩化リチウム溶液で 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄し、ついで硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 1 % ないし 10 % メタノール / デシケーターで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 14 倍のカラム容量で 40 mL / 分で溶出する、 24 g シリカゲルカラムでの HPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、 2 - クロロ - 5 - (1 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (39 mg、 28 % 収率) を無色の固体として得た。LCMS 357.0 (M + H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s , 1 H)、 8.15 (d , J = 6.4 Hz , 1 H)、 8.11 (s , 1 H)、 6.60 (s , 1 H)、 5.86 (tt , J = 55.7, 4.2 Hz , 1 H)、 5.33 (tt , J = 7.1, 5.5 Hz , 1 H)、 4.03 (t , J = 8.0 Hz , 2 H)、 3.86 - 3.71 (m , 3 H)、 3.00 (td , J = 15.0, 4.3 Hz , 2 H)、 1.37 - 1.33 (m , 6 H)
20

【0258】

実施例 153 :

実施例 153 は、実施例 10 にて記載される条件を用い、 2 - クロロ - 5 - (1 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン、および 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。LCMS 465.2 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 1.84 分 (条件 C) ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (brs , 2 H)、 9.02 (s , 1 H)、 8.64 (brs , 2 H)、 8.26 (d , J = 7.0 Hz , 1 H)、 7.34 (brs , 1 H)、 6.04 (tt , J = 55.9, 3.3 Hz , 1 H)、 5.41 (quin , J = 6.5 Hz , 1 H)、 3.95 (t , J = 7.5 Hz , 2 H)、 3.87 (dd , J = 12.7, 6.3 Hz , 1 H)、 3.74 (t , J = 7.0 Hz , 2 H)、 3.02 (td , J = 16.2, 3.8 Hz , 2 H)、 1.32 (d , J = 6.2 Hz , 6 H)
30

【0259】

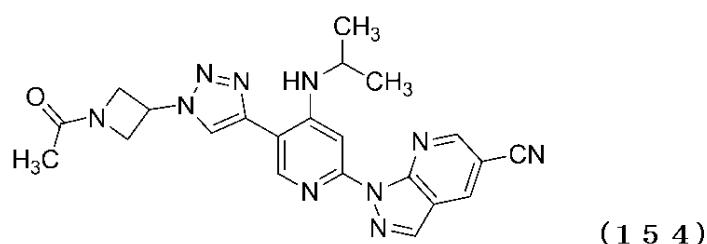
実施例 154

1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾー
40

50

ル - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 104】

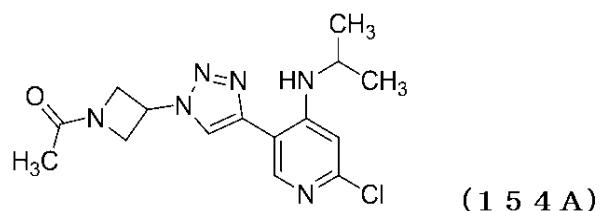


10

【0260】

中間体 154A : 1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン

【化 105】



20

【0261】

tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (307 mg、0.781 ミリモル) のジクロロメタン / TFA (2 : 1) (9 mL) 中溶液を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (10 mL) から 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶かし、TEA (0.545 mL、3.91 ミリモル) で、つづいて無水酢酸 (0.081 mL、0.860 ミリモル) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。その残渣を 8.5%、ついで 10% メタノール / ジクロロメタンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、365 mg の粘着製固体を得た。該材料を酢酸エチル (15 mL) に溶かし、該溶液を 10% 塩化リチウム溶液で 3 回 (生成物と一緒に溶出した少量の Et₃N · TFA を除去するため)、そしてブラインで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して 1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン (233 mg、89% 収率) を無色の固体として得た。LC

30

MS 335.0 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.21 (s, 1 H)、8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1 H)、8.04 (s, 1 H)、6.61 (s, 1 H)、5.47 (tt, J = 7.9, 5.3 Hz, 1 H)、4.80 - 4.61 (m, 3 H)、4.50 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1 H)、3.77 (dq, J = 13.1, 6.5 Hz, 1 H)、2.00 (s, 3 H)、1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)

40

【0262】

実施例 154 :

実施例 154 は、実施例 10 にて記載される条件を用い、1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン、および 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピ

50

リジン - 5 - カルボニトリルより調製された。LCMS 443.5 ($M + H$)⁺; HPLC r.t. 5.34分(条件A); ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、5.55 - 5.43 (m, 1H)、4.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H)、4.71 - 4.63 (m, 1H)、4.54 (dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H)、3.96 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H)、2.02 (s, 3H)、1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【0263】

表9に示される実施例は、実施例154について概説される一般的方法を用い、1-(3-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノンの代わりに適切な6-クロロピリジンを、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルの代わりに適切なヘテロ環を用いて調製された。

【0264】

表9

【表31】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
155		1.65	C	452.1
156		1.40	C	443.1

10

20

30

40

【表 3 2】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
157		1.20	D	457.3
158		1.20	D	457.3
159		1.49	C	471.2
160		1.31	D	471.3
161		1.31	D	471.3

【0265】

実施例 162

1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・TFA

10

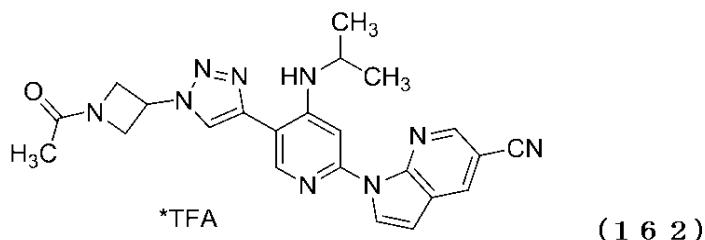
20

30

40

50

【化106】



【0266】

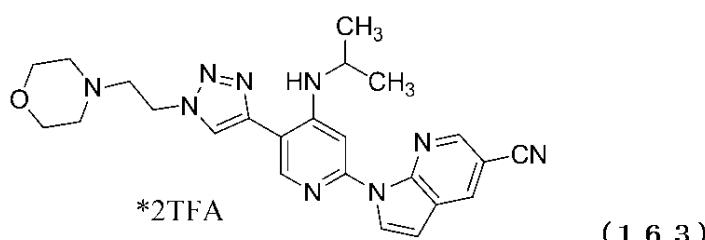
5 mL のマイクロ波用バイアルにて、1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノン (31 mg、0.093 ミリモル)、1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (19.88 mg、0.139 ミリモル)、および炭酸カリウム (25.6 mg、0.185 ミリモル) の DMA (2 mL) 中混合物に窒素を5分間通気して脱気処理に供し、次にキサントホス (10.72 mg、0.019 ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (8.48 mg、9.26 マイクロモル) で処理した。該混合物をさらに5分間脱気処理に供し、該バイアルを密封し、反応混合物を、マイクロ波を介して140 °C で30分間加熱した。LCMSは反応が完了しなかったことを示し、そのためにそれをマイクロ波を用いて140 °C でさらに30分間加熱した。LCMSは反応がさらに大きく進行しなかったことを示し、そこで加熱を止めた。反応混合物を室温にし、その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：20分間にわたって10 - 50% B とし、次に100% B で5分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · TFA (9 mg、0.015 ミリモル、16.62% 収率)を得た。LCMS 442.2 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 1.64 分 (条件C) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.07 (br s., 1 H)、8.82 (br s., 1 H)、8.69 (br s., 1 H)、8.58 (br s., 1 H)、8.52 (br s., 1 H)、8.08 (br s., 1 H)、6.90 (br s., 1 H)、5.62 (br s., 1 H)、4.75 (br s., 1 H)、4.55 (br s., 1 H)、4.46 (br s., 1 H)、4.27 (br s., 1 H)、3.91 (br s., 1 H)、1.87 (br s., 3 H)、1.37 (br s., 6 H)

【0267】

実施例 163

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2,3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 TFA

【化107】



【0268】

10

20

30

40

50

50

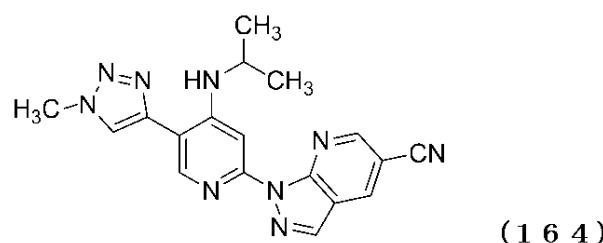
実施例 163 は、実施例 162 について概説される条件を用い、1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) エタノンの代わりに 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミンを用いて調製された。LCMS(方法C)は458.3(M+H)⁺、r t = 1.87分を検出した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.86 - 8.79(m, 2H)、8.68(d, J = 1.8Hz, 1H)、8.54(s, 1H)、8.52(d, J = 3.7Hz, 1H)、8.24(d, J = 6.7Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、6.90(d, J = 3.7Hz, 1H)、4.93 - 4.85(m, 1H)、3.94 - 3.87(m, 1H)、3.79(br s., 3H)、3.63(br s., 3H)、3.19(d, J = 15.3Hz, 5H)、1.36(d, J = 6.7Hz, 6H)

【0269】

実施例 164

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化108】

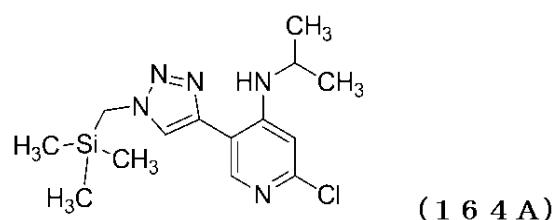


20

【0270】

中間体 164A : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - ((トリメチルシリル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化109】



30

【0271】

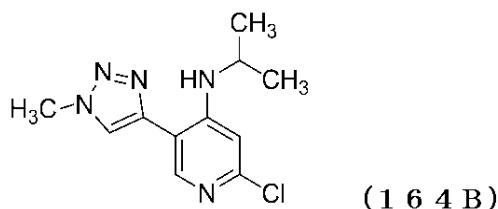
2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - ((トリメチルシリル)メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミンは、中間体 10E にて記載される条件を用い、2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン、およびトリメチルシリルメチルアジドより調製された。LCMS 324.2(M+H)⁺

40

【0272】

中間体 164B : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化110】



【0273】

2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - ((トリメチルシリル) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (160 mg 、 0.494 ミリモル) および水 (0.018 mL 、 0.988 ミリモル) の THF (5 mL) 中の攪拌混合物を 5 に冷却し、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1 M 溶液) (0.593 mL 、 0.593 ミリモル) で処理した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に温暖化させ、1 時間攪拌し、その時点では LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を 0 - 5 % メタノール / ジクロロメタンの勾配を用いて 9 倍のカラム容量で溶出する、 12 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (84 mg 、 67 % 収率) を得た。 LCMS 252.1 (M + H)⁺

10

【0274】

実施例 164 :

実施例 164 は、実施例 10 において記載される条件を用い、 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン、および 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。 LCMS 360.2 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 1.49 分 (条件 C) ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.02 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) 、 8.98 (d , J = 1.7 Hz , 1 H) 、 8.71 (s , 1 H) 、 8.62 (s , 1 H) 、 8.55 (s , 1 H) 、 8.23 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) 、 7.32 (s , 1 H) 、 4.16 (s , 3 H) 、 3.85 (dq , J = 12.8 、 6.4 Hz , 1 H) 、 1.30 (d , J = 6.1 Hz , 6 H)

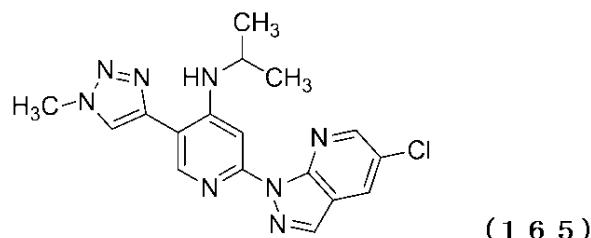
20

【0275】

実施例 165

2 - (5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - イソプロピル - 5 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化111】



30

【0276】

実施例 165 は、実施例 164 について記載される一般的方法を用い、 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルの代わりに 5 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジンを用いて調製された。 LCMS 369.1 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 1.76 分 (条件 C) ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.82 (s , 1 H) 、 8.80 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 、 8.62 (s , 2 H) 、 8

40

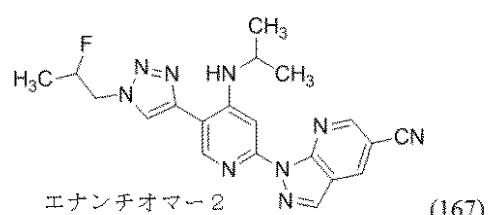
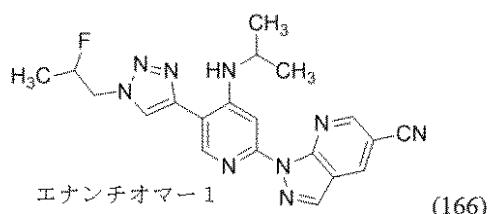
.52 (br s., 1H)、7.78 (br s., 1H)、4.18 (s, 3H)、4.01
-3.91 (m, 1H)、1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【0277】

実施例166および167

1 - (5 - (1 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)
- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b]
ピリジン - 5 - カルボニトリル (エナンチオマー 1) (166) および
1 - (5 - (1 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)
- 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b]
ピリジン - 5 - カルボニトリル (エナンチオマー 2) 10

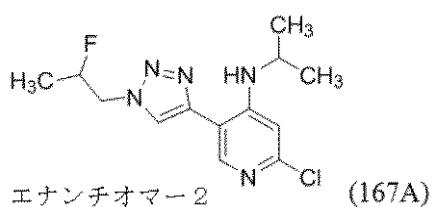
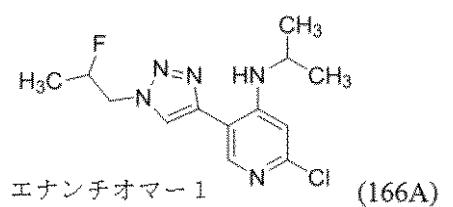
【化112】



【0278】

中間体166Aおよび167A:

【化113】



【0279】

窒素雰囲気下、1 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (中間体 63 A に記載の条件を用いて 2 - メチルオキシランおよび 2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミンより調製) (0.26 g、0.879 ミリモル) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中攪拌溶液を -78 に冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.139 mL、1.055 ミリモル) で処理した。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌し、次に室温にし、1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールを 2 滴添加し、残りのいずれの DAST もクエンチさせ、ついで該反応混合物を飽和炭酸ナトリウムで 2 回、水で 1 回、そしてブラインで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、その残渣を 0 - 6 % メタノール / ジクロロメタンの勾配を用いて 19 倍のカラム容量で溶出する、1.2 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、2 - クロロ - 5 - (1 - (2 - フルオロプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (0.15 g、57 % 収率) を得た。LCMS 298.1 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.22 (s, 1H)、8.16 (d, J = 50

6.6 Hz, 1H)、7.97(d, J = 1.3 Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、5.10(dqd, J = 48.4、6.7、2.3 Hz, 1H)、4.71(ddd, J = 26.3、14.5、2.8 Hz, 1H)、4.62-4.47(m, 1H)、3.76(dq, J = 13.1、6.6 Hz, 1H)、1.46(dd, J = 23.4、6.4 Hz, 3H)、1.36(d, J = 6.4 Hz, 6H)

【0280】

エナンチオマーをキラルHPLCに付して分割した。分析条件：分析用カラム：AD-H(0.46×25 cm、5 μm)；BPR压：100バール；温度：35；流速：3.0 mL/分；移動相：CO₂/MeOH+0.1%NH₄OH(80/20)；検出器波長：UV 200-400 nm；分取条件：分取用カラム：AD-H(5×25 cm、5 μm、#810291)；BPR压：100バール；温度：35；流速：250 mL/分；移動相：CO₂/MeOH+0.1%NH₄OH(75/25)；検出器波長：220 nm；分離プログラム：スタック注入；注入：4分のサイクル時間で2.5 mL；サンプル分取：10 mLのMeOH：DCM(1:1)中に15.6 mg、15.6 mg/mL；スループット：58.5 mg/時間。第1の溶出エナンチオマーを含有するフラクションをプールし、濃縮して2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー-1)(62 mg、79%収率)を得た。LCMS 298.3(M+H)⁺。第2の溶出エナンチオマーを含有するフラクションをプールし、濃縮して2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー-2)(61 mg、78%収率)を得た。LCMS 298.1(M+H)⁺

【0281】

実施例166：

実施例166は、実施例10にて記載される条件を用い、2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー-1)、および1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルより調製された。LCMS 406.3(M+H)⁺；HPLC r t = 1.67分(条件C)；¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 9.02(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.62(s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.28(d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.34(s, 1H)、5.27-5.06(m, 1H)、4.87-4.62(m, 2H)、3.86(dq, J = 12.9、6.5 Hz, 1H)、1.38(dd, J = 23.9、6.1 Hz, 3H)、1.32(d, J = 6.2 Hz, 6H)

【0282】

実施例167：

実施例167は、実施例166にて記載される条件を用い、2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー-1)の代わりに2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー-2)を用いて調製された。LCMS(方法C)は406.3(M+H)⁺、r t = 1.67分を検出した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 9.02(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.81(s, 1H)、8.62(s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.28(d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.34(s, 1H)、5.27-5.06(m, 1H)、4.87-4.62(m, 2H)、3.86(dq, J = 12.9、6.5 Hz, 1H)、1.38(dd, J = 23.9、6.1 Hz, 3H)、1.32(d, J = 6.2 Hz, 6H)

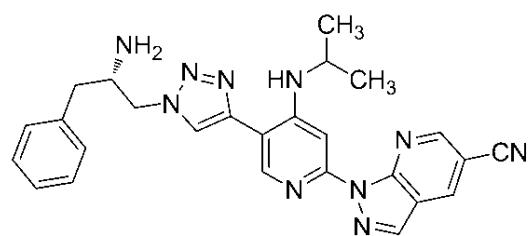
【0283】

実施例168

(S)-1-(5-(1-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-1H-1,2,3-ト

リアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4-b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化114】



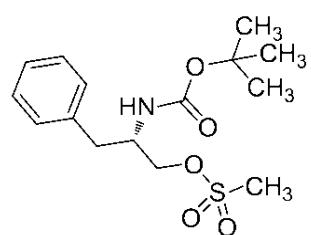
(168)

10

【0284】

中間体168A : (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロピル メタンスルホナート

【化115】



(168A)

20

【0285】

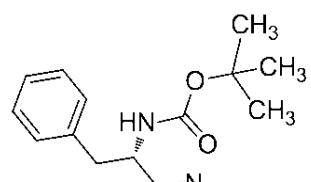
2ドラムのバイアルにて、(S)-tert-ブチル (1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート (283mg、1.126ミリモル) およびトリエチルアミン (0.314mL、2.252ミリモル) のジクロロメタン (5mL) 中の攪拌溶液を5に冷却し、塩化メタンスルホニル (0.097mL、1.239ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を室温にし、3時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。溶媒を窒素流で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (10mL) に溶かした。その混濁した溶液を水で1回、1N水酸化ナトリウムで2回、1N HClで2回、そしてブラインで1回洗浄し、次にその有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロピル メタンスルホナート (290mg、78%収率) を無色の固体として得た。LCMS 229.9 (M+BoC+H)⁺

30

【0286】

中間体168B : (S)-tert-ブチル (1-アジド-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバマート

【化116】



(168B)

40

【0287】

密封したバイアルにて、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロピル メタンスルホナート (290mg、0.880ミリモル) およびアジ化ナトリウム (68.7mg、1.056ミリモル) の無水DMF (2mL) 中の攪拌混合物を80で3時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。該混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (15mL) に溶かした。その混濁した溶液を水で1回、そして10%塩化リチウム溶液で3回洗浄し、ついで硫酸ナトリウム

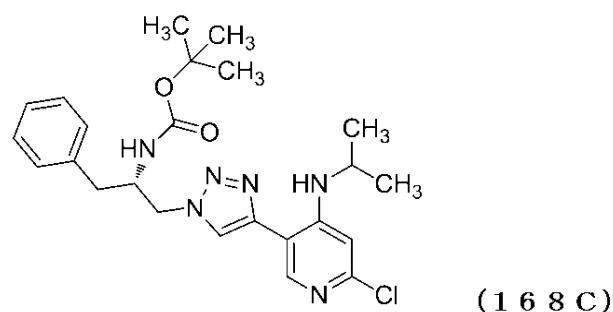
50

で乾燥させ、真空下で濃縮して 223 mg の無色の油状物を得た。その残渣を 0 % ないし 100 % 酢酸エチル / ヘキサンの勾配を用いて 10 倍のカラム容量で 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、(S)-tert-ブチル (1-アジド-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマート (130 mg、53% 収率) を無色の油状物として得た。¹H N M R (400 MHz、クロロホルム-d) 7.37 - 7.30 (m, 2H)、7.28 - 7.18 (m, 3H)、4.66 (br s, 1H)、3.99 (br s, 1H)、3.51 - 3.40 (m, 1H)、3.38 - 3.26 (m, 1H)、2.98 - 2.85 (m, 1H)、2.85 - 2.75 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)

【0288】

中間体 168C : (S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマート

【化117】



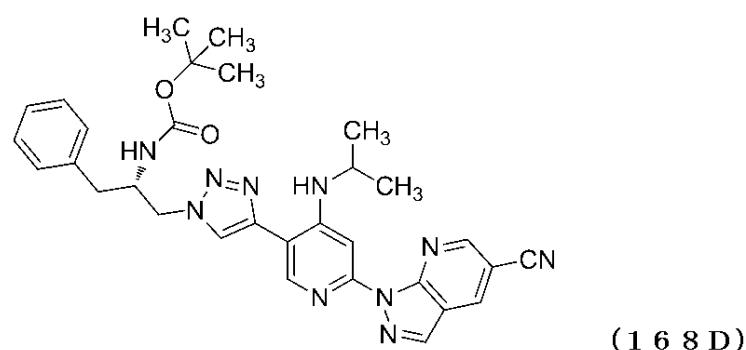
【0289】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマートは、中間体 10E にて記載される条件を用い、(S)-tert-ブチル (1-アジド-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマート、および 2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミンより調製された。L C M S 471.2 (M + H)⁺

【0290】

中間体 168D : (S)-tert-ブチル (1-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマート

【化118】



【0291】

(S)-tert-ブチル (1-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フェニルプロパン-2-イル) カルバマートは、実施例 10 にて記載される条件を用い、(S)-tert-ブチル (1-(4-(6-

10

20

30

40

50

クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマートおよび 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。 L C M S 579.3 (M + H)⁺

【0292】

実施例 168 :

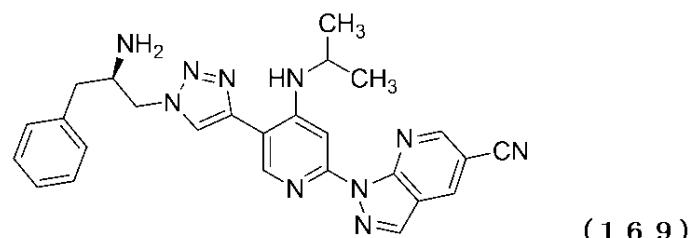
(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (45 mg、0.078 ミリモル) を 1 : 1 T F A / ジクロロメタン (3 mL) に溶かし、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタンから 2 回濃縮して残りの T F A を除去した。その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C 18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：20 分間にわたって 10 - 100% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて (S) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2 T F A (25 mg、45% 収率) を得た。 L C M S 479.3 (M + H)⁺ ; H P L C r t = 1.14 分 (条件 D) ; ¹ H N M R (500 MHz, D M S O - d₆) 9.05 (br s . , 1 H)、9.02 (s , 1 H)、8.75 (s , 1 H)、8.65 (br s . , 1 H)、8.57 (br s . , 1 H)、8.30 - 8.16 (m , 2 H)、7.46 - 7.27 (m , 6 H)、4.67 (br s . , 2 H)、4.08 (br s . , 1 H)、3.90 (s , 1 H)、3.07 - 2.92 (m , 2 H)、1.32 (d , J = 6.1 Hz , 6 H)

【0293】

実施例 169

(R) - 1 - (5 - (1 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化119】



【0294】

実施例 169 は、実施例 168 にて記載される一般的方法に従って、(S) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマートの代わりに (R) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマートを用いて調製された。その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C 18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：25 分間にわたって 30 - 70% B とし、次に 100% B で 10 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて標記化合物を得た。 L C M S

10

20

30

40

50

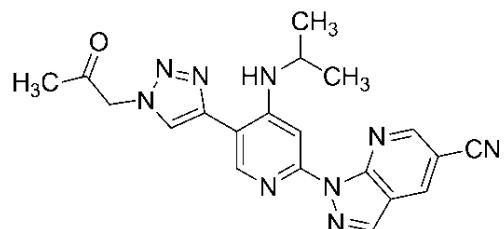
479.3 ($M + H$)⁺; HPLC r t = 1.75 分(条件C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.40 - 7.22 (m, 6H)、4.57 - 4.47 (m, 1H)、4.42 (dd, J = 13.8、7.7 Hz, 1H)、3.87 (dq, J = 12.6、6.5 Hz, 1H)、2.87 - 2.78 (m, 1H)、2.77 - 2.69 (m, 1H)、1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

【0295】

実施例170

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4-b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 10

【化120】



(170)

20

【0296】

2 ドラムのバイアルにて、(S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4-b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (40 mg、0.099 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) 中の攪拌懸濁液をデス - マーチン・ペルヨージナン (Dess-Martin Periodinane) (63.1 mg、0.149 ミリモル) で処理した。

そのバイアルを窒素で満たして密封し、該反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。飽和炭酸水素ナトリウム (0.5 mL) を添加し、該混合物を気体の発生が止むまで攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン (1 mL) で2回抽出し、次に有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を2%の、ついで4%のメタノール / ジクロロメタンを用いて40 mL / 分で溶出する、24 gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶かし、該溶液を1 M NaOH (1 mL) で2回、そしてブラインドで1回洗浄した。水相を合わせ、ジクロロメタン (2 mL) で1回抽出し、それらのジクロロメタン相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を2%の、ついで3.5%メタノール / ジクロロメタンを用いて40 mL / 分で溶出する、24 gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4-b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (17 mg、42%収率) を無色の固体として得た。LCMS 402.1 ($M + H$)⁺; HPLC r t = 5.80 分(条件A); ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、5.34 (s, 2H)、3.96 (dq, J = 13.0、6.5 Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【0297】

実施例171

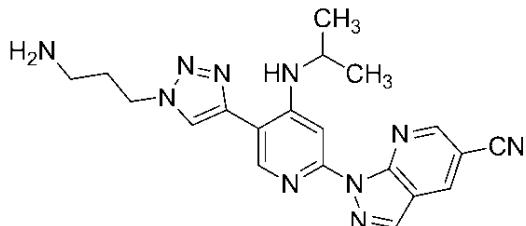
30

40

50

1 - (5 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 121】



(171)

10

【0298】

密封したバイアルにて、アジ化ナトリウム (43.0 mg、0.662 ミリモル) および tert - ブチル (3 - プロモプロピル) カルバマート (158 mg、0.662 ミリモル) の DMF (0.2 mL) 中の攪拌溶液を 80 度で 16 時間加熱し、ついで室温にした。その混合物を濾過し、1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (40 mg、0.132 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (5.24 mg、0.026 ミリモル) および 1 : 1 tBuOH / 水 (1 mL) の混合物を含有するバイアルに移した。この混合物を硫酸銅 (II) (2.112 mg、0.013 ミリモル) で処理し、該バイアルを密封し、反応混合物を 50 度で 40 分間、次に室温で 3 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応が完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタン (3 mL) に溶かした。溶液を濾過し、次に TFA (2 mL) で処理した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタンから 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その粗材料を次の条件 : カラム : エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 水 + 10 mM 酢酸アンモニウム ; 勾配 : 20 分間にわたって 10 - 50% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する ; 流速 : 20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - (3 - アミノプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg、0.048 ミリモル、36.1% 収率) を得た。NMR および LCMS は生成物の予想と一致する。LCMS 403.3 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.15 分 (条件 C) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.05 (br s . , 1 H) 、 9.03 (s , 1 H) 、 8.85 (br s . , 1 H) 、 8.64 (br s . , 2 H) 、 8.33 (d , J = 6.7 Hz , 1 H) 、 7.34 (br s . , 1 H) 、 4.73 - 4.41 (m , 2 H) 、 3.92 - 3.82 (m , 1 H) 、 3.46 (br s . , 1 H) 、 2.06 (br s . , 4 H) 、 1.32 (d , J = 6.2 Hz , 6 H)

20

30

30

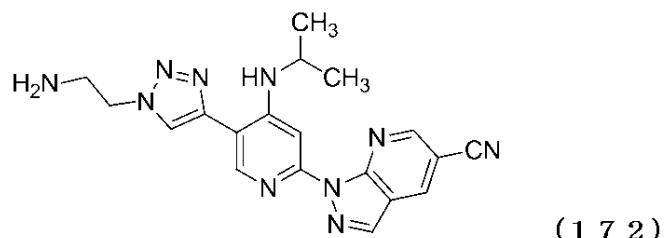
【0299】

実施例 172

1 - (5 - (1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

40

【化122】



【0300】

実施例172は、実施例171にて記載される条件を用い、*tert*-ブチル（3-プロモプロピル）カルバマートの代わりに*tert*-ブチル（2-プロモエチル）カルバマートを用いて調製された。LCMS 403.3 ($M + H$)⁺; HPLC r t = 1.15分(条件C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.05 (br s., 1H)、9.02 (s, 1H)、8.82 (br s., 1H)、8.64 (br s., 2H)、8.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、7.34 (br s., 1H)、4.53 (br s., 2H)、3.90 - 3.82 (m, 1H)、1.92 (br s., 2H)、1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

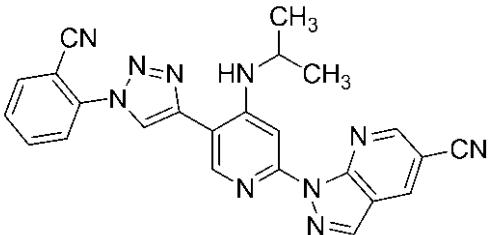
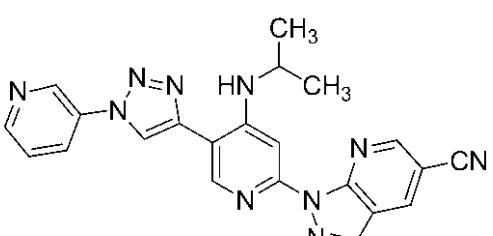
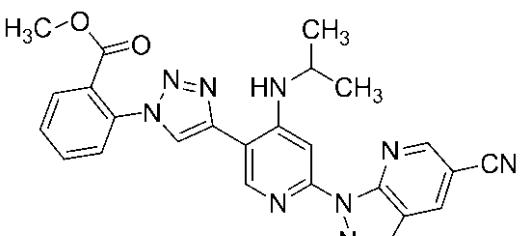
【0301】

表10にて、実施例173および174は、Tetrahedron Letters 48 (2007) 3525-3529にて記載される操作を用い、1-(5-エチニル-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルおよび適切なアリールボロン酸から調製された。実施例175は実施例173を生成する反応から副生成物として単離された。

【0302】

表10

【表 3 3】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
173		1.79	C	447.3
174		1.63	C	423.1
175		1.83		480.3

10

20

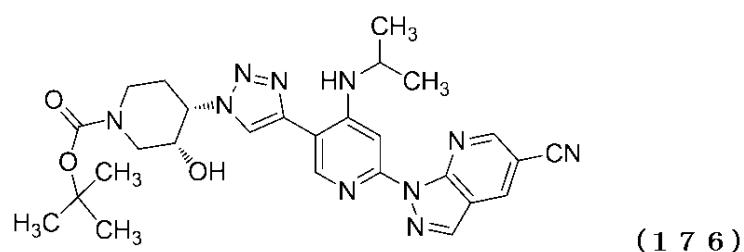
30

【0303】

実施例 176

(3R,4S) - tert - プチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピベリジン - 1 - カルボキシラート

【化123】



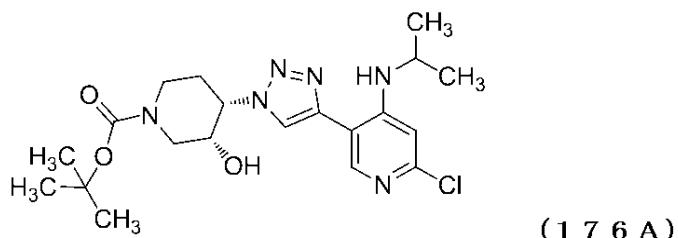
40

【0304】

中間体 176A : (3R,4S) - tert - プチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピベリジン - 1 - カルボキシラート

50

【化124】



【0305】

密封したバイアルにて、(3R,4S)-4-アジドピペリジン-3-オール(146 mg、1.027ミリモル)(WO 2005/066176)、2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(200mg、1.027ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウムの1M溶液(30.5mg、0.154ミリモル)、および硫酸銅(II)(8.20mg、0.051ミリモル)の混合物を室温で24時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。該混合物を酢酸エチル(100mL)に注ぎ、その混濁した溶液を水で2回、そしてブラインで1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、395mgのコハク色の固体；LCMS 337.3(M+H)⁺として得た。その残渣をジクロロメタンに溶かし、該溶液をトリエチルアミン(0.196mL、1.407ミリモル)およびBOC無水物(0.300mL、1.290ミリモル)で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を0%-10%メタノール/塩化メチレンを用いて40mL/分で溶出する、40gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。生成物を5%メタノールで溶出した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、(3R,4S)-tert-ブチル-4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(411mg、80%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 437.3(M+H)⁺

【0306】

実施例176：

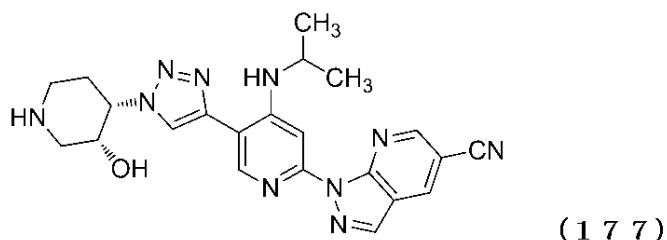
実施例176は、実施例10にて記載される条件を用い、(3R,4S)-tert-ブチル-4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートおよび1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルより調製された。LCMS 545.3(M+H)⁺；HPLC r t = 1.77分(条件C)；¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 9.04(s, 1H)、9.01(d, J=1.7Hz, 1H)、8.85(s, 1H)、8.65(s, 1H)、8.63(s, 1H)、8.41(d, J=6.7Hz, 1H)、7.33(s, 1H)、4.89(d, J=10.8Hz, 1H)、4.23-3.95(m, 3H)、3.88(dt, J=13.0, 6.8Hz, 1H)、3.26-2.87(m, 2H)、2.46-2.35(m, 1H)、1.91(d, J=8.8Hz, 1H)、1.43(br s., 9H)、1.32(dd, J=6.1, 2.7Hz, 6H)

【0307】

実施例177

1-(5-(1-((3R,4S)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化125】



【0308】

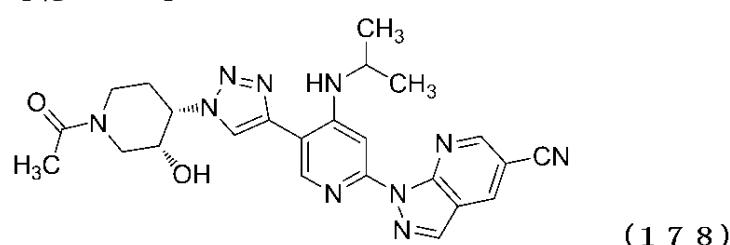
(3R,4S)-tert-ブチル 4 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (250 mg、0.459ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中の攪拌溶液を TFA (1 mL、12.98ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンから2回、イソプロパノールから1回、そしてメタノールから1回濃縮し、残りのTFAを除去した。その粗材料の一部を次の条件：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ C18、19 × 250 mm、5 μm粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって 10 - 50% B とし、次に 100% B で5分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性LC/MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルを得た。LCMS 445.3 (M + H)⁺ ; HPLC rt = 1.22分 (条件C) ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.04 (s, 1H)、9.02 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.66 (br s., 1H)、8.63 (s, 1H)、8.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、4.82 (d, J = 11.8 Hz, 1H)、3.97 (br s., 1H)、3.93 - 3.80 (m, 1H)、3.20 - 3.06 (m, 1H)、3.04 - 2.94 (m, 1H)、2.90 (s, 1H)、2.74 (br s., 1H)、2.42 - 2.28 (m, 1H)、1.99 - 1.80 (m, 3H)、1.32 (dd, J = 5.9、3.2 Hz, 6H)

【0309】

実施例178

1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化126】



【0310】

1ドラムのバイアルにて、1 - (5 - (1 - ((3R,4S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニト

10

20

30

30

30

40

50

リル・2TFA (25 mg、0.037ミリモル) およびトリエチルアミン (0.021 mL、0.149ミリモル) のジクロロメタン (0.5 mL) 中攪拌混合物を無水酢酸 (3.86 μl、0.041ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。溶媒を窒素流で蒸発させ、その粗材料を次の条件：カラム：ウォーターズ・エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM酢酸アンモニウム；勾配：20分間にわたって12 - 52% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性LC/MSを介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて1-(5-(1-(3R,4S)-1-アセチル-3-ヒドロキシペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ペリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ペリジン-5-カルボニトリル (9 mg、0.018ミリモル、49.8%收率)を得た。LCMS 487.2 (M+H)⁺ ; HPLC rt = 1.2 10 9分(条件C) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (s, 1H)、9.03 (s, 1H)、8.87 (br s., 1H)、8.66 (s, 2H)、8.51 (br s., 1H)、7.40 (br s., 1H)、4.99 (d, J = 11.1 Hz, 1H)、4.65 - 4.38 (m, 1H)、4.18 - 3.79 (m, 3H)、3.55 - 3.24 (m, 2H(一部隠されている))、2.79 (t, J = 12.6 Hz, 1H)、2.40 - 2.25 (m, 1H)、2.18 - 1.86 (m, 4H)、1.33 (d, J = 2.0 Hz, 6H) 20

【0311】

表11にて示される実施例は、実施例176-178について概説される一般的方法を用い、(3R,4S)-4-アジドペリジン-3-オールの代わりに適切なアジドペリジン-オールを、無水酢酸の代わりに適切な酸クロリド、クロロホルマート、無水物または塩化スルホニルを用いて調製された。実施例182は実施例181を生成する反応からの副生成物として単離された。実施例187は実施例186を生成する反応からの副生成物として単離された。

【0312】

表11

30

【表 3 4】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
179		1.59	C	529.3
180		1.54	C	517.3
181		1.37	C	523.3
182		1.46	C	601.2
183		1.34	C	550.3

10

20

30

40

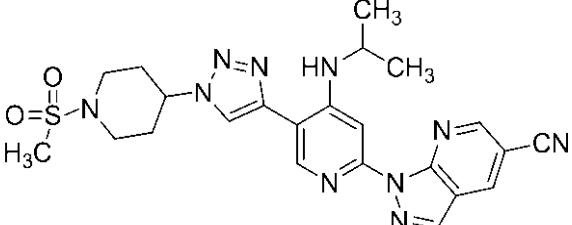
【表 3 5】

184		1.40	C	550.3
185		1.42	C	550.4
186		1.23	C	445.3
187		0.83	C	463.3
188		1.36	C	523.3
189		1.64	C	517.4

【表 3 6】

190		1.64	C	516.2
191		1.29	C	487.3
192		1.12	C	472.2
193		1.37	C	550.1
194		1.27	C	514.2
195		1.27	C	429.3

【表 3 7】

196		1.68	C	507.3
-----	---	------	---	-------

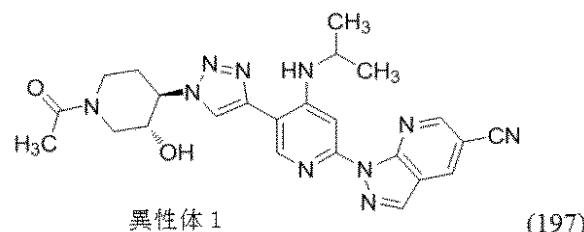
10

【0313】

実施例 197

1 - (5 - (1 - ((トランス) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (異性体 1)

【化 127】

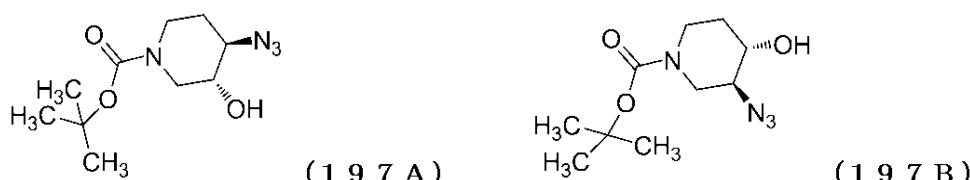


20

【0314】

中間体 197A および 197B : (3R , 4R) - tert - ブチル 4 - アジド - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシラート (197A) および (3S , 4S) - tert - ブチル 3 - アジド - 4 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシラート (197B)

【化 128】



30

1 (1.1 g 、 5.52 ミリモル) / D M F (7 mL) をアジ化ナトリウム (0.538 g 、 8.28 ミリモル) の 1 : 1 アセトン / 水 (7 mL) 中溶液で処理した。該バイアルを密封し、その反応混合物を 80 °C に加熱し、18 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶かした。その混濁した溶液を水で 1 回、そして 10 % 塩化リチウム溶液で 3 回洗浄し、次に該有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その残渣を 10 % ないし 40 % アセトン / ヘキサンの勾配を用いて 13 倍のカラム容量で 60 mL / 分で溶出する、80 g シリカゲルカラムでの M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。最初に溶出する生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、(トランス) - tert - ブチル 4 - アジド - 3 - ヒドロキシペリジン - 1 - カルボキシラートの中間体 197A (0.70 g 、 52 % 収率) を無色の油状物として得た。¹ H N M R (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.18 - 4.10 (m , 1 H) 、 4.00 (br s . , 1 H) 、 3.53 (br s . , 1 H) 、 3.45 - 3.36 (m , 1 H) 、 2.93 (br s . , 1 H) 、 2.82 (dd , J = 13.4 、 9.2 Hz , 1 H) 、 2.28 (br s . , 1 H) 、 2.04 (dq , J = 13.4 、 3.8 Hz , 1 H) 、 1.48 (s , 9 H) ; 次に溶出する生成物のフラクションをプールし、真空下で

40

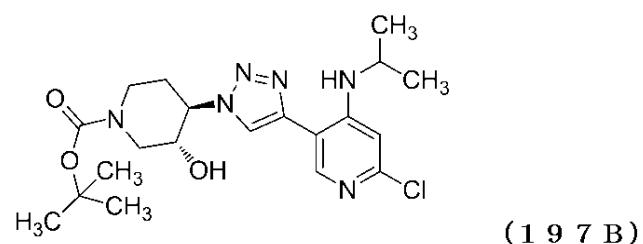
50

濃縮し、(トランス)-tert-ブチル 3-アジド-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートの中間体 197B (0.20 g、15%収率) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 4.44 - 4.09 (m, 1H)、4.02 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、3.58 (br s., 1H)、3.35 - 3.24 (m, 1H)、2.99 - 2.63 (m, 2H)、2.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、1.99 (dq, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H)、1.52 - 1.46 (m, 9H)

【0315】

中間体 197B : (3R,4R)-tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート

【化129】



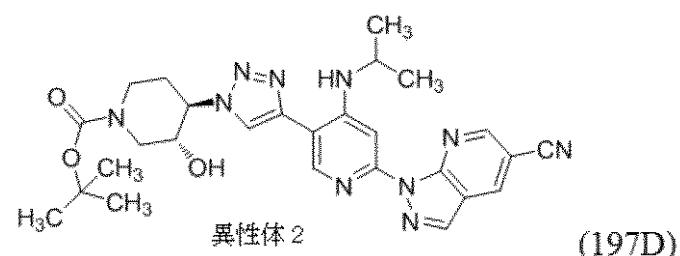
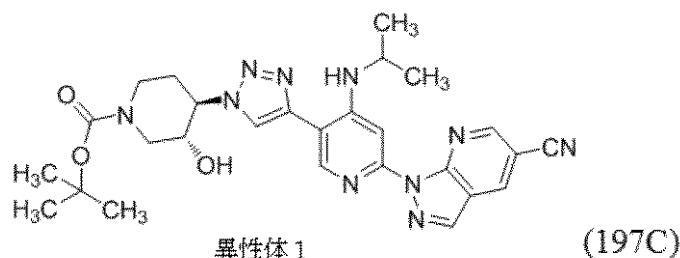
【0316】

(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートは、中間体 10E にて記載される操作を用い、(トランス)-tert-ブチル 4-アジド-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートおよび 2-クロロ-5-エチニル-N-イソプロピルピリジン-4-アミンより調製された。LCMS 437.3 (M + H)⁺

【0317】

中間体 197C および 197D : (3R,4R)-tert-ブチル 4-(4-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (197C) および (3R,4R)-tert-ブチル 4-(4-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (197D) は実施例 10 について概説されるクロスカップリング操作を用いて調製された。

【化130】



【0318】

ラセミ(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートは、実施例10において記載される条件を用い、(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートおよび1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルより調製された。エナンチオマーは、キラルHPLCによって、350mgのラセミ体から分割された。分析条件：分析用カラム：ID(0.46×25cm、5μm)；BPR圧：100バール；温度：35；流速：3.0mL/分；移動相：CO₂/MeOH+0.2%NH₄OH(50/50)；検出器波長：UV 200-400nm；分取条件：分取用カラム：ID(3×25cm、5μm)；BPR圧：100バール；温度：45；流速：140mL/分；移動相：CO₂/MeOH+0.2%NH₄OH(40/60)；検出器波長：254nm；分離プログラム：スタック注入：注入：4分のサイクル時間で1mL；サンプル分取：23mLのMeOH:DCM(1:1)中350mg、15.2mg/mL。第1の溶出ピークを含有するフラクションをプールし、濃縮して(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(異性体1)(131mg、75%収率)を得た。LCMS 545.2(M+H)⁺。第2の溶出ピークを含有するフラクションをプールし、濃縮して(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(異性体2)(147mg、84%収率)を得た。LCMS 545.2(M+H)⁺

【0319】

実施例197：

1-(5-(1-((トランス)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(異性体1)・2TFAは、実施例177において記載される条件を用い、(トランス)-tert-ブチル 4-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(異性体1)より調製された。

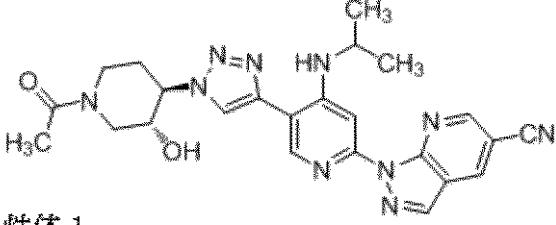
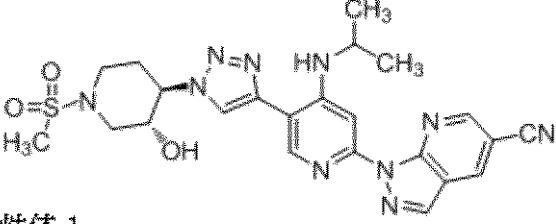
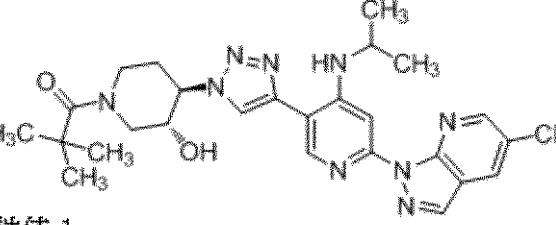
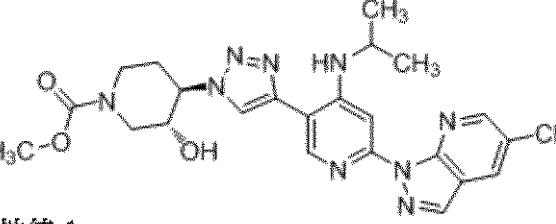
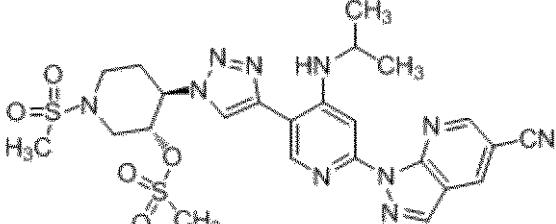
【0320】

表12に示される例は、実施例177および178にて記載される一般的方法を用い、無水酢酸の代わりに適切な酸クロリド、クロロホルマート、無水物または塩化スルホニルを用いて1-(5-(1-((トランス)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(異性体1)・2TFAまたは1-(5-(1-((トランス)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(異性体2)・2TFAから調製された。実施例202は実施例199を生成する反応から副生成物として単離された。

【0321】

表12

【表 3-8】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
198	 異性体 1	1.35	C	487.2
199	 異性体 1	1.41	C	523.2
200	 異性体 1	1.61	C	529.3
201	 異性体 1	1.50	C	503.1
202	 異性体 1	1.55	C	601.2

【表 3 9】

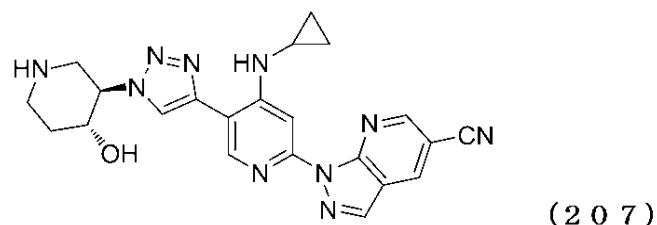
203		異性体 2	1.34	C	487.2	10
204		異性体 2	1.47	C	523.1	20
205		異性体 2	1.46	C	503.2	20
206		異性体 2	1.61	C	529.3	30

【0322】

実施例 207

1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (1 - ((トランス) - 4 - ヒドロキシピペリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 131】



【0323】

実施例 207 は、実施例 176 および 177 にて記載される方法を用い、(トランス) - tert - ブチル 3 - アジド - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート、2 - クロロ - N - シクロプロピル - 5 - エチニルピリジン - 4 - アミン、および 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルから調製された。LCMS 487.2 (M + H)⁺; HPLC rt = 1.29 分 (条件 C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (s, 1 H)、9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1 H)、8.88 (s, 1 H)、8.65 (s, 1 H)、8.61 (s, 1 H)、8.48 (s, 1 H)

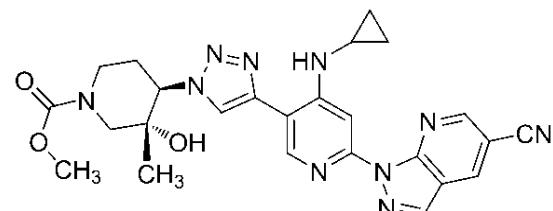
、 7.71 (s , 1 H) 、 4.34 (t d , J = 10.3 、 4.4 Hz , 1 H) 、 3.96 (t d , J = 10.2 、 4.9 Hz , 1 H) 、 3.26 (dd , J = 11.9 、 3.9 Hz , 1 H) 、 3.04 (d , J = 12.8 Hz , 1 H) 、 2.96 (t , J = 11.8 Hz , 1 H) 、 2.72 - 2.58 (m , 3 H) 、 2.00 (d , J = 13.8 Hz , 1 H) 、 1.58 - 1.45 (m , 1 H) 、 0.91 (d , J = 5.0 Hz , 2 H) 、 0.61 (br s . , 2 H)

【 0324】

実施例 208

(トランス) - メチル 4 - (4 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 132】



(208)

【 0325】

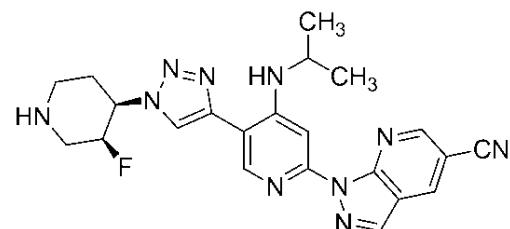
実施例 208 は、実施例 195において記載される一般的方法を用い、tert - プチル 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボキシラートの代わりにメチル 1 - メチル - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボキシラート (WO 2005 / 066176) を、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - エチニルピリジン - 4 - アミンの代わりに 2 - クロロ - N - シクロプロピル - 5 - エチニルピリジン - 4 - アミンを用い、工程 3 および 4 を省略して調製された。LCMS 51 5.3 (M + H)⁺; HPLC r t = 1.50 分 (条件 C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.11 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) 、 9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1 H) 、 8.82 (s, 1 H) 、 8.73 (s, 1 H) 、 8.65 (s, 1 H) 、 7.95 (d, J = 3.4 Hz, 1 H) 、 4.63 (dd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1 H) 、 4.15 (br s., 1 H) 、 4.03 - 3.79 (m, 1 H) 、 3.65 (s, 1 H) 、 3.17 - 2.92 (m, 2 H) 、 2.33 (d, J = 9.1 Hz, 1 H) 、 2.10 (d, J = 10.4 Hz, 1 H) 、 1.06 - 0.87 (m, 5 H) 、 0.68 (br s., 2 H)

【 0326】

実施例 209

1 - (5 - (1 - ((シス) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 133】



(209)

【 0327】

中間体 209A : tert - プチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロピペ

10

20

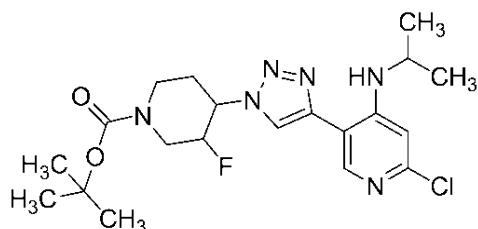
30

40

50

リジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 4】



(209A)

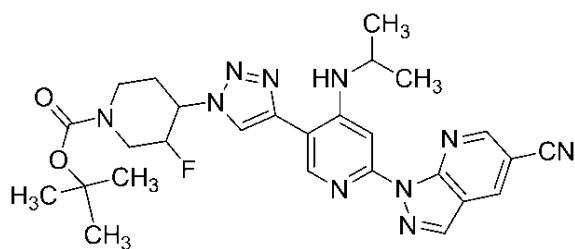
【0328】

(トランス) - tert - ブチル 4 - アジド - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート(中間体 198A)(117mg、0.483ミリモル)の無水ジクロロメタン(5mL)中の攪拌溶液を -78 に冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.096mL、0.724ミリモル)で処理した。該混合物を -78 で2時間攪拌し、ついで室温にし、18時間攪拌した。該反応混合物を攪拌し、氷冷した炭酸ナトリウム飽和溶液(10mL)に注いだ。該混合物を室温にし、48時間攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン(5mL)で2回抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。2ドラムのバイアルにて、その粗材料(108mg、0.44ミリモル)、2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピペリジン - 4 - アミン(79mg、0.41ミリモル)、およびアスコルビン酸ナトリウム(12mg、0.06ミリモル)の1 : 1 tBuOH / 水(1mL)中の攪拌混合物を硫酸銅(II)(3mg、0.02ミリモル)で処理した。該バイアルを密封し、その反応混合物を50 で2時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル(15mL)で希釈し、その混濁した混合物を水で3回、そしてブラインで1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。その粗材料をLCMSに付し、約4 : 1のシスおよびトランス異性体の混合物を検出した。その残渣を0.5%ないし10%メタノール / ジクロロメタンの勾配を用いて10倍のカラム容量で40mL / 分で溶出する、24gシリカゲルカラムでのMPLCを通してクロマトグラフィーに付した。そのクロマトグラフィーは2つの異性体を分割しなかった。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、tert - ブチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピペリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロロピペリジン - 1 - カルボキシラート(134mg、77%収率)を得た。LCMS 439.4(M + H)⁺

【0329】

中間体 209B : tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロロピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 5】



(209B)

【0330】

tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フルオロロピペリジン - 1 - カルボキシラートは、中間体

10

20

30

30

30

40

50

10 E にて記載される条件を用い、tert-ブチル 4-(4-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート、および1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリルより調製された。LCMS 547.4 (M+H)⁺

[0 3 3 1]

実施例 209:

tert-ブチル 4-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート(91mg、0.166ミリモル)のジクロロメタン(2mL)中攪拌溶液を5℃に冷却し、TFA(1mL)で処理した。該反応混合物を室温にし、1時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン(10mL)から3回濃縮し、残りのTFAを除去した。その粗材料の大部分を次の工程にてそのまま用いた。その粗材料の一部を次の条件:カラム:ウォーターズ・エックスプリッジ C18、19×250mm、5μm粒子;移動相A:5:95 アセトニトリル:水+0.1%トリフルオロ酢酸;移動相B:95:5 アセトニトリル:水+0.1%トリフルオロ酢酸;勾配:25分間にわたって5-100%Bとし、次に100%Bで5分間保持する;流速:20mL/分を用いて分取性LC/MSを介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて1-(5-(1-((シス)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル・2TFAを得た。LCMS 515.3(M+H)⁺; HPLC r t = 1.50分(条件C); ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 9.05(s, 1H)、9.03(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.69-8.58(m, 2H)、8.34-8.21(m, 1H)、7.39(s, 1H)、5.57-5.07(m, 2H)、4.08-3.73(m, 2H)、3.72-3.32(m, 1H)、3.28-3.18(m, 1H)、2.47-2.28(m, 1H)、1.33(d, J = 6.4Hz, 6H)。このスペクトルからは数個のプロトンのピークが欠けており、それはデータ処理の間に用いた水抑制アルゴリズムによる可能性がある。

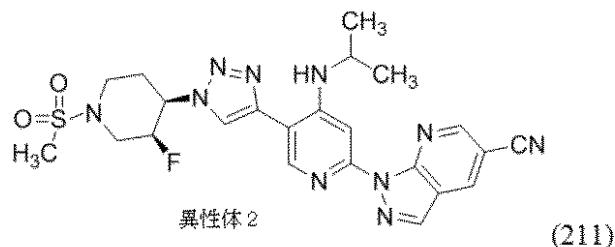
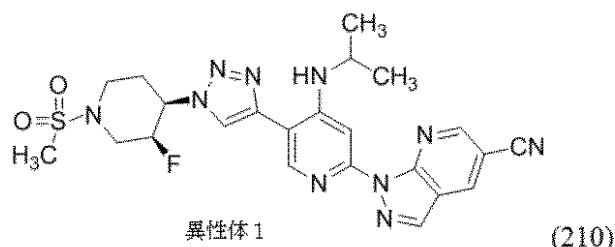
〔 0 3 3 2 〕

実施例 210 および 211

1 - (5 - (1 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (異性体 1) (210)

1 - (5 - (1 - ((トランス) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (異性体 2) (2 1 1)

【化136】



【0333】

1 - (5 - (1 - (3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · 2 TFA (74.2 mg 、 0.111 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) およびトリエチルアミン (80 μL 、 0.55 ミリモル) 中攪拌溶液を 5 に冷却し、塩化メタンスルホニル (8.6 μL 、 0.11 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温になるようし、1時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣を 5 % メタノール / 塩化メチレンを用いて 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。2つの異性体はほとんど同時に溶出した。2番目に溶出する(主要な)ピークだけを含有するフラクションをプールし、確保した。両方のピークを含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮した。その残渣を 4 % メタノール / 塩化メチレンを用いて 40 mL / 分で溶出する、24 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。2番目に溶出するピークだけを含有するフラクションを第1の操作から由来のものと合わせ、真空下で濃縮し、1 - (5 - (1 - ((シス) - 3 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (22 mg 、 0.041 ミリモル、 37.0 % 収率) を黄色の固体として得た。LCMS 525.4 (M + H)⁺ ; エナンチオマーを次の条件 : カラム : キラル IC 3 × 25 cm 、 5 μm ; カラム温度 35 ; 流速 : 150 mL / 分 ; 移動相 : CO₂ / [MeOH / CH₃CN / NH₄OH = 50 / 50 / 0.01] = 50 / 50 ; 検出波長 : 254 nm ; 注入量 : 0.5 mL (1.8 mg / mL) ; 分離プログラム : スタック注入 (各サイクル 3.0 分) を用いてキラル HPLC によって 18 mg のラセミ体より分割した。

【0334】

第1の溶出ピークを含有するフラクションをプールし、濃縮して実施例 210 を得た。LCMS 525.0 (M + H)⁺ ; HPLC r t = 7.64 分 (条件 A) ; ¹H NMR (400 MHz 、 クロロホルム - d) 8.96 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 、 8.54 (s , 1 H) 、 8.52 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) 、 8.39 (s , 1 H) 、 8.28 (d , J = 6.8 Hz , 1 H) 、 8.03 (s , 1 H) 、 7.57 (s , 1 H) 、 5.06 (dt d , J = 4.8 .4 、 9.2 、 5.5 Hz , 1 H) 、 4.74 - 4.61 (m , 1 H) 、 4.40 - 4.29 (m , 1 H) 、 4.05 (d , J = 12.8 Hz , 1 H) 、 3.96 (dq , J = 13.0 、 6.5 Hz , 1 H) 、 3.13 - 3.02 (m , 2 H) 、 2.97 (s , 3 H) 、 2.68 - 2.46 (m , 2 H) 、 1.44 (d , J = 6.4 Hz , 6 H)

【0335】

10

20

30

40

50

第2の溶出ピークを含有するフラクションをプールし、濃縮して実施例211を得た。
 LCMS 525.0 ($M + H$)⁺; HPLC r t = 7.70分(条件A); ¹H NMR
 (400 MHz、クロロホルム-d) 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.57 (s, 1H)、5.06 (dt d, J = 48.4、9.2、5.5 Hz, 1H)、4.74 - 4.61 (m, 1H)
 、4.40 - 4.29 (m, 1H)、4.05 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、3.96 (dq, J = 13.0、6.5 Hz, 1H)、3.13 - 3.02 (m, 2H)、2.97 (s, 3H)、2.68 - 2.46 (m, 2H)、1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

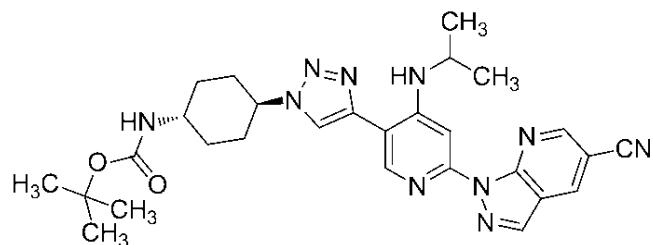
【0336】

10

実施例212

tert-ブチル ((トランス)-4-(4-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)シクロヘキシリカルバマート

【化137】



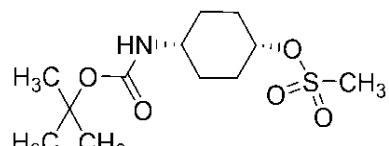
(212)

20

【0337】

中間体212A: (1s, 4s)-4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)シクロヘキシリカルバマート

【化138】



(212A)

30

【0338】

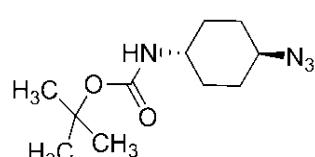
(シス)-4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)シクロヘキシリカルバマートは、中間体168Aにて記載される条件を用い、塩化メタンスルホニルおよびtert-ブチル ((シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシリカルバマートより調製された。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 4.93 - 4.88 (m, 1H)、4.48 (br s., 1H)、3.55 (br s., 1H)、3.03 (s, 3H)、2.16 - 2.01 (m, 2H)、1.95 - 1.81 (m, 2H)、1.80 - 1.69 (m, 2H)、1.65 - 1.53 (m, 2H + 水)、1.47 (s, 9H)

【0339】

40

中間体212B: tert-ブチル ((1r,4r)-4-アジドシクロヘキシリカルバマート

【化139】



(212B)

【0340】

20 mLのバイアルにて、(シス)-4-((tert-ブトキカルボニル)アミノ)シ

50

クロヘキシルメタンスルホナート(815mg、2.78ミリモル)のDMF(5mL)中溶液をアジ化ナトリウム(199mg、3.06ミリモル)で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を90°Cで18時間攪拌し、その時点でTLCによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル(15mL)に溶かした。その混濁した溶液を水で1回、10%塩化リチウム溶液で3回、そしてブラインで1回洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮してtert-ブチル((トランス)-4-アジドシクロヘキシル)カルバマート(615mg、92%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 4.39(br s., 1H)、3.45(br s., 1H)、3.29(tt, J = 11.2, 4.1Hz, 1H)、2.20-1.97(m, 4H)、1.56-1.36(m, 11H)、1.27-1.12(m, 2H)。その粗材料を次の工程にてそのまま用いた。

【0341】

実施例212：

実施例212は、実施例99(方法B)において記載される条件を用い、1-(5-エチニル-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル、およびtert-ブチル((トランス)-4-アジドシクロヘキシル)カルバマートより調製された。LCMS 543.2(M+H)⁺; HPLC rt = 2.07分(条件C); ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.05(d, J = 1.9Hz, 1H)、9.03(d, J = 1.9Hz, 1H)、8.90(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.60(s, 1H)、8.37(d, J = 7.2Hz, 1H)、7.33(s, 1H)、6.91(d, J = 7.9Hz, 1H)、4.55(t, J = 11.4Hz, 1H)、3.87(dq, J = 13.0, 6.4Hz, 1H)、2.21(d, J = 11.2Hz, 2H)、2.03-1.85(m, 4H)、1.51-1.36(m, 11H)、1.32(d, J = 6.3Hz, 6H)

【0342】

上記の実施例について概説される操作に従って調製されたさらなる化合物を表13に示す。

【0343】

表13

【表40】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
213		1.73	E	388.3

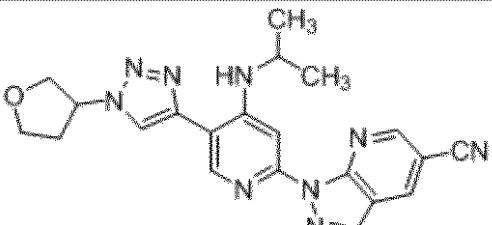
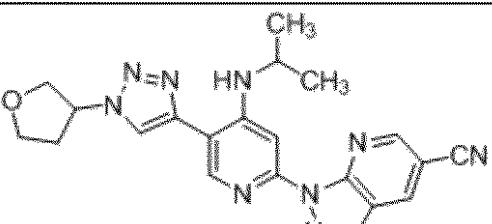
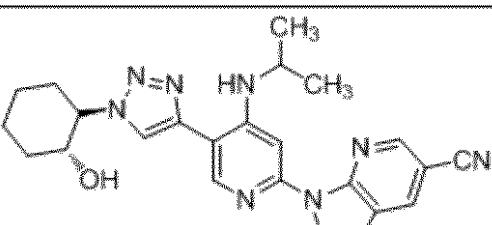
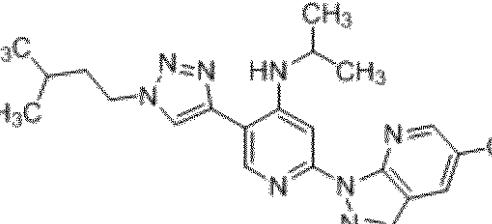
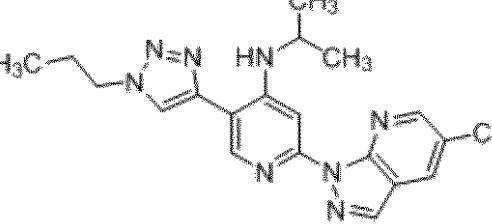
10

20

30

40

【表 4 1】

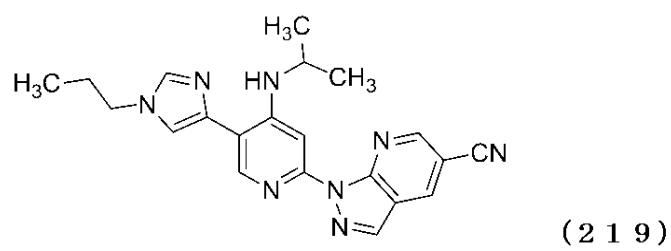
214		7.18	A	416.1	10
215		7.16	A	416.1	
216		7.49	D	444.1	20
217		2.30	C	425.3	30
218		2.02	C	397.3	

【0344】

実施例 219

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

【化140】



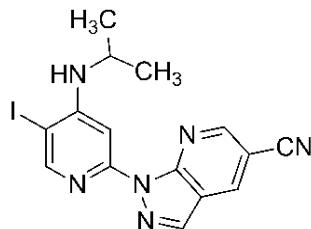
40

50

【0345】

中間体219A : 1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化141】



10

【0346】

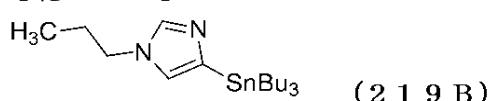
6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチン酸カリウム (400 mg、1.11ミリモル) の DMF (3 mL) および水 (1 mL) 中溶液に、(ジアセトキシヨード) ベンゼン (214 mg、0.67ミリモル) を添加した。該混合物を60 °Cで0.5時間加熱し、次にNIS (275 mg、1.22ミリモル) を添加し、加熱を一夜続けた。反応混合物を冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。該抽出物をNa₂S₂O₃ (飽和水溶液) およびブラインドで洗浄した。次に有機抽出液を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過して濃縮させた。粗製物をカラムクロマトグラフィーに付して精製し、1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (376 mg、84%収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、4.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、3.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；LCMS : 405.2 (M + H)

20

【0347】

中間体219B : 1 - プロピル - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1H - イミダゾール

【化142】



30

【0348】

4 - ヨード - 1 - プロピル - 1H - イミダゾール (165 mg、0.7ミリモル) の乾燥 THF (3 mL) 中溶液に、臭化エチルマグネシウム (1.4 mL、1.4ミリモル、THF中1M) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、次にトリブチルクロロスタンナン (228 mg、0.7ミリモル) を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。LC - MSにて生成物の形成を確認した。混合物を真空下で濃縮し、この工程でさらなる精製はなされなかった。

【0349】

40

実施例219 :

1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg、0.05ミリモル) の乾燥DMF (0.5 mL) 中溶液に、1 - プロピル - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1H - イミダゾール (39.5 mg、0.1ミリモル)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (5 mg、5マイクロモル)、およびヨウ化銅(I) (0.94 mg、5マイクロモル) を添加した。該混合物にN₂をバージし、80 °Cで一夜加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物を分取性HPLCに通して直に精製し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (4.4 mg、23%収率)を得た。¹H NMR

50

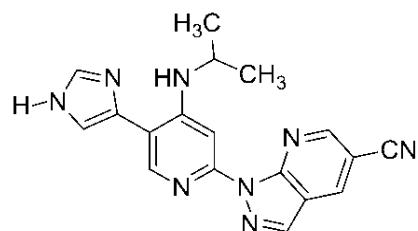
(500 MHz、DMSO-d₆) 8.97 (d, J = 11.4 Hz, 2H)、8.58 (s, 1H)、8.06 (d, J = 3.1 Hz, 2H)、7.73 (s, 1H)、7.17 (s, 1H)、3.99 (br m, 2H)、1.78 (br, 2H)、1.38 (br m, 6H)、0.85 (br s, 3H); LCMS: 387.2 (M + H); HPLC rt 1.73分、条件C

【0350】

実施例220

1 - (5 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

【化143】



(220)

【0351】

1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、0.124ミリモル) および 20
4 - (トリブチルスタンニル) - 1 - トリチル - 1H - イミダゾール (82 mg、0.136ミリモル) の 1,4 - ジオキサン (1 mL) 中混合物に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (14.3 mg、0.012ミリモル) を添加した。反応容器に N₂ をバージし、それを密封し、100 で一夜加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、カラムクロマトグラフィーを介して直に精製した。生成物を濃縮し、TFA (1 mL) / DCM (1 mL) で一夜処理した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーに通して精製し、1 - (5 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (23 mg、53 % 収率) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄)

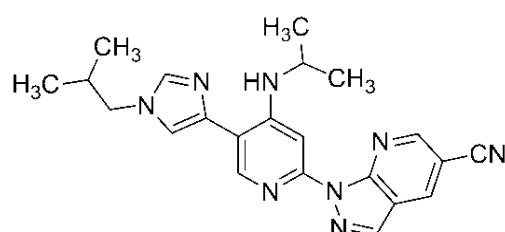
9.02 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.43 - 8.26 (m, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.59 (s, 2H)、7.33 - 7.21 (m, 1H)、4.06 - 3.94 (m, 1H)、1.46 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LC/MS: 354.3 (M + H); HPLC rt 4.08分、条件A

【0352】

実施例221

1 - (5 - (1 - イソブチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化144】



(221)

【0353】

1 - (5 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (6 mg、0.017ミリモル)

10

20

30

40

50

) および 1 - ヨード - 2 - メチルプロパン (3.85 mg、0.021ミリモル) の DMF (0.1 mL) 中溶液に、カリウムtert - ブトキシド (3.91 mg、0.035ミリモル) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、生成物を分取性 HPLC に通して直に単離し、1 - (5 - (1 - イソブチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3.1 mg, 44% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.11 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.99 (m, 2H)、7.51 (br s, 1H)、3.90 (m, 3H)、2.10 (m, 1H)、1.33 (m, 6H)、0.90 (m, 6H); LC / MS : 401.2 (M + H); HPLC r t 1.91 分、条件 C

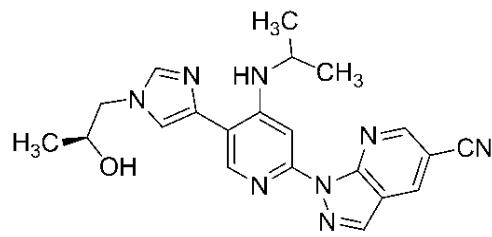
10

【0354】

実施例 222

(S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化145】



20

【0355】

1 - (5 - (1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - カルボニトリル (10 mg、0.03ミリモル) の DMF (0.1 mL) 中溶液に、(S) - 2 - メチルオキシラン (3.4 mg、0.06ミリモル) および水素化ナトリウム (2.3 mg、0.06ミリモル、60%) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、該生成物を分取性 HPLC に通して直に単離し、(S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0.9 mg, 7% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.02 (m, 3H)、8.61 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.84 (m, 2H)、7.16 (s, 1H)、4.05 - 3.77 (m, 4H)、1.28 (m, 6H)、1.10 (m, 3H); LC / MS : 403.2 (M + H); HPLC r t 1.36 分、条件 C

30

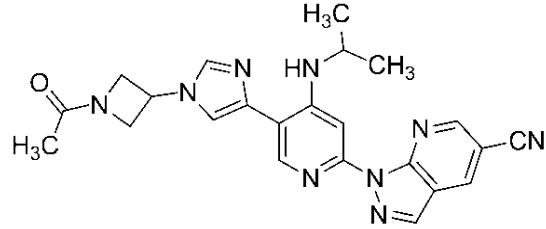
【0356】

実施例 223

1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

40

【化146】

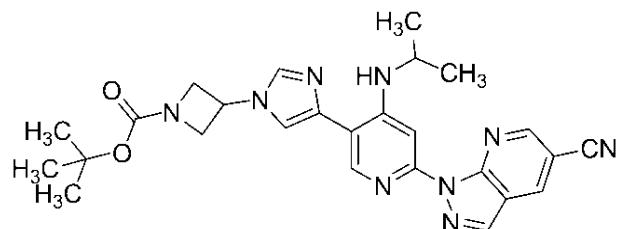


【0357】

50

中間体 223A : tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート

【化 147】



(223A)

10

【0358】

1 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg 、 0.06 ミリモル) の DMF (0.5 mL) 中溶液に、カリウム tert - ブトキシド (6.5 mg 、 0.06 ミリモル) および tert - ブチル 3 - ヨードアゼチジン - 1 - カルボキシラート (38 mg 、 0.134 ミリモル) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。該混合物に水を加え、それを攪拌し、濾過して tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (16 mg 、 55 % 収率) を得、それを次の工程にて直接用いた。

【0359】

実施例 223 :

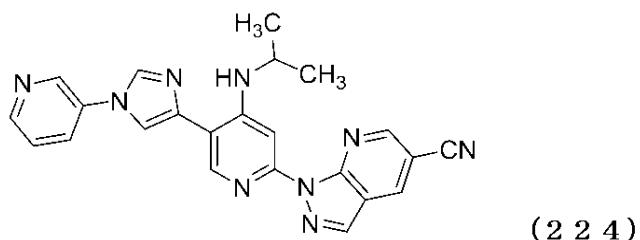
tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (10 mg 、 10 マイクロモル) の DCI (1 mL) 中溶液に、 4 N HCl / 1,4 - ジオキサン (0.5 mL) を添加した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで濃縮した。DMF (0.5 mL) を、つづいて HOBt (1.5 mg 、 0.011 ミリモル) 、 EDCI (2.1 mg 、 0.011 ミリモル) 、トリエチルアミン (2.5 mg 、 0.025 ミリモル) および酢酸 (0.60 mg 、 10 マイクロモル) を添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、該生成物を分取性 HPLC に通して直に精製し、 1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0.7 mg 、 15 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 9.02 (d , J = 5.6 Hz , 2 H) 、 8.84 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) 、 8.60 (s , 1 H) 、 8.54 (s , 1 H) 、 8.20 (s , 1 H) 、 8.12 - 8.0 (m , 1 H) 、 7.18 (s , 1 H) 、 5.24 (br s . , 1 H) 、 4.68 - 4.58 (m , 1 H) 、 4.45 - 4.31 (m , 2 H) 、 4.16 - 4.07 (m , 1 H) 、 3.77 (d , J = 6.6 Hz , 1 H) 、 1.84 (s , 3 H) 、 1.27 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LC / MS : 442.2 (M + H) ; HPLC r t 1.32 分、条件 C

【0360】

実施例 224

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化148】



【0361】

1 - (5 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン 10
 - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 m g
 、 0 . 0 3 ミリモル) の MeOH (0 . 5 mL) 中溶液に、 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメ
 チル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (6 m g 、 0 . 0 3 ミリモル)
 および Cu₂O (0 . 8 0 m g 、 5 . 8 マイクロモル) を添加した。該混合物を空気中室温
 で一夜攪拌した。該生成物を分取性 HPLC に通して直に精製し、 1 - (4 - (イソプロ
 ピルアミノ) - 5 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) ピ
 リジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0 .
 8 m g 、 6 % 収率) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 9 .
 1 2 - 8 . 9 9 (m , 3 H) 、 8 . 7 9 - 8 . 7 3 (m , 1 H) 、 8 . 6 9 - 8 . 5 9 (m ,
 3 H) 、 8 . 5 7 - 8 . 4 9 (m , 1 H) 、 8 . 2 6 - 8 . 1 9 (m , 1 H) 、 7 . 6 8 - 7 .
 5 8 (m , 1 H) 、 7 . 2 6 (b r s . , 1 H) 、 7 . 1 5 (s , 1 H) 、 7 . 0 5 (s ,
 1 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 5 (m , 1 H) 、 1 . 3 0 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H) ; LC /
 MS : 4 2 1 . 8 (M+) ; HPLC r t 1 . 2 3 分、条件D

【0362】

表14に示される実施例は、適切な出発材料を用い、実施例224について概説される
 方法を用いて調製された。

【0363】

表14

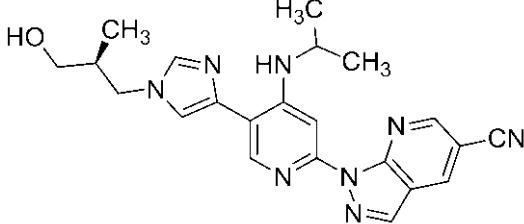
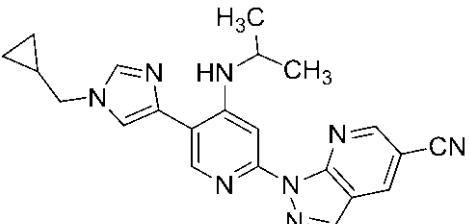
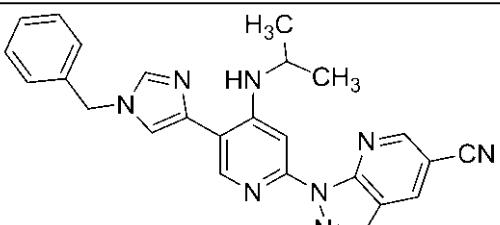
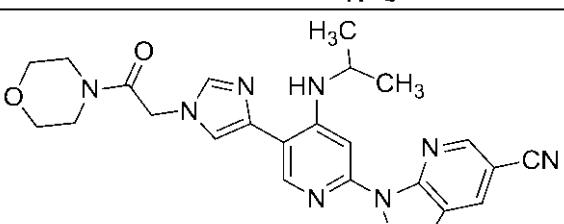
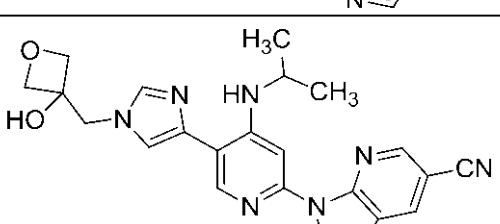
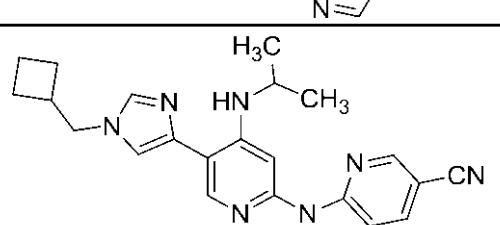
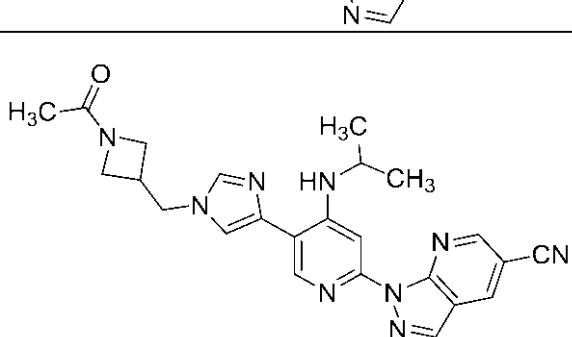
【表 4 2】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
225		1.76	C	387.2
226		1.62	C	409.1
227		1.64	C	373.2

10

20

【表 4 3】

228		1.50	C	417.1	
229		1.82	C	399.1	10
230		1.93	C	435.1	20
231		1.34	C	472.2	
232		1.54	C	429.1	30
233		1.96	C	413.3	
234		1.33	C	456.3	40

【表 4 4】

235		1.00	D	436.2	10
236		1.41	D	415.2	20
237		1.27	C	402.2	30
238		1.00	D	416.0	40
239		1.17	D	436.2	
240		1.15	D	431.0	
241		1.64	D	463.3	

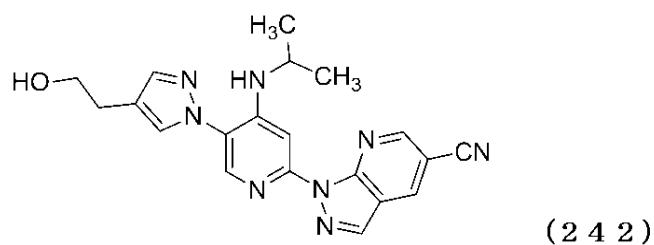
【0364】

実施例 242

1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イ

ソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5
-カルボニトリル

【化149】



10

【0365】

20 mLのマイクロ波用バイアルにて、1-(5-ヨード-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(50 mg、0.12ミリモル)、2-(1H-ピラゾール-4-イル)エタノール(13.9 mg、0.12ミリモル)、炭酸カリウム(51.3 mg、0.37ミリモル)およびN1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(6.54 mg、0.074ミリモル)を1,4-ジオキサン(1 mL)中室温で攪拌しながら混合した。窒素を通気しながら、ヨウ化銅(I)(4.71 mg、0.025ミリモル)を加え、その混合物に栓をし、攪拌しながら110℃で5時間加熱した。冷却した後、該反応混合物を濾過し、濾液を高真空下で濃縮し、残渣を精製のためにDMFに溶かした。該生成物を分取性HPLCに通して精製し、1-(5-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(4.4 mg、8%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11-8.97(m, 2H)、8.65(br s, 1H)、8.36(br s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.39(br s, 1H)、7.26(d, J = 7.3 Hz, 1H)、4.76(br s, 1H)、3.84-3.74(m, 1H)、3.67-3.59(m, 2H)、2.67(t, J = 6.9 Hz, 2H)、1.24(d, J = 6.2 Hz, 6H); LC/MS: 389.0(M+H); HPLC rt 1.37分、条件C

20

【0366】

30

実施例243

1-(5-(4-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル
【化150】



40

【0367】

1-(5-ヨード-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(10 mg、0.025ミリモル)の1,4-ジオキサン(0.5 mL)中溶液に、4-ベンジル-1H-ピラゾール(4.70 mg、0.030ミリモル)、Pd₂(dba)₃(1.13 mg、1.24マイクロモル)およびキサントホス(1.43 mg、2.5マイクロモル)を添加した。該混合物をN₂でバージし、次に85℃で3時間加熱した。該混合物を冷却し、生成物を分取性HPLCに通して直に精製し、1-(5-(4-ベンジル-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5

50

-カルボニトリル(1.0mg、9%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 8.98(dd, J = 11.4, 1.8Hz, 2H)、8.59(s, 1H)、8.22(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.78(s, 1H)、7.42-7.25(m, 5H)、7.18(s, 1H)、5.39(s, 2H)、5.34(d, J = 7.7Hz, 1H)、3.74(d, J = 7.0Hz, 1H)、1.21(d, J = 6.3Hz, 6H); LC/MS: 435.3(M+H); HPLC rt 1.76分、条件C

【0368】

表15に示される実施例は、実施例243について概説される方法に従い、適切な出発材料を用いて調製された。

【0369】

表15

【表 4 5】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
244		2.05	C	387.2
245		1.72	C	422.2
246		1.72	C	359.1
247		1.96	C	413.1
248		1.36	D	370.0

10

20

30

40

【表 4 6】

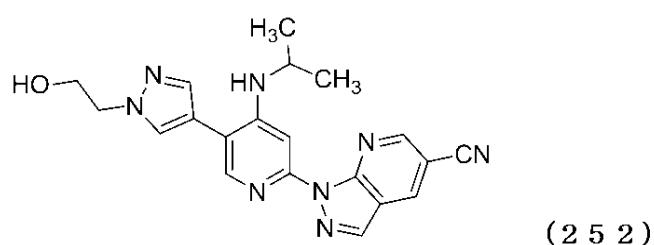
249		1.63	C	422.1
250		1.52	C	384.1
251		1.45	C	402.3

【0370】

実施例 252

1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

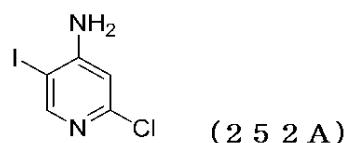
【化 151】



【0371】

中間体 252A : 2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン

【化 152】



【0372】

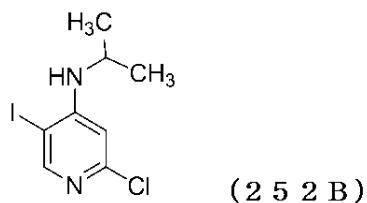
2 - クロロピリジン - 4 - アミン (5 g、39ミリモル) の D M F (50 m L) 中の攪拌溶液に、N I S (8 . 7 5 g、39ミリモル) を添加した。次に反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。該混合物を冷却し、真空下で D M F を除去した。その残渣を E t O A c と水との間に分配し、層を分離した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。該生成物をカラムクロマトグラフィー (10 % E t O A c / 石油エーテル) に通して精製し、2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、39 % 収率) を得た。

C M S : 2 5 4 . 8 (M +)。1 2 % E t O A c / 石油エーテルで溶出してさらに 2 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、3 9 % 収率) を得た。

【 0 3 7 3 】

中間体 2 5 2 B : 2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【 化 1 5 3 】



10

【 0 3 7 4 】

2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、1 5 . 7 ミリモル) の D M F (4 0 m L) 中の攪拌溶液に、N a H (2 . 2 6 g、4 7 . 2 ミリモル) を 0 °C で添加した。該混合物を室温までの加温に供し、ついで 8 0 °C で加熱した。2 - ヨードプロパン (3 . 1 4 m L、3 1 . 4 ミリモル) / D M F (4 m L) を滴下して加え、加熱を 4 時間続けた。該混合物を室温に冷却し、碎氷でクエンチさせた。その生成物を D C M (2 × 2 0 m L) で抽出し、有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー (1 0 % E A / 石油エーテル) を介して精製し、2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (2 . 8 g、6 0 % 収率) を無色の液体として得た。¹

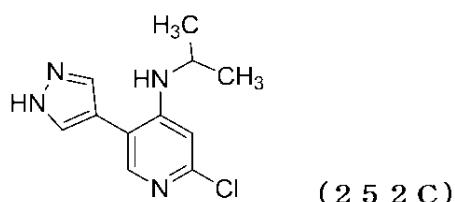
¹ H N M R (4 0 0 M H z、C D C l 3) 8 . 2 8 (s , 1 H)、6 . 4 2 (s , 1 H)、4 . 6 5 - 4 . 6 3 (m , 1 H)、3 . 7 5 - 3 . 6 4 (m , 1 H)、1 . 3 2 - 1 . 2 7 (m , 6 H) ; L C / M S : 2 9 6 . 6 (M +)

20

【 0 3 7 5 】

中間体 2 5 2 C : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【 化 1 5 4 】



30

【 0 3 7 6 】

2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (5 0 0 m g、1 . 7 ミリモル) の D M F (1 0 m L) および水 (1 m L) 中の攪拌した溶液に、t e r t - ブチル 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシラート (4 9 6 m g、1 . 7 ミリモル) および K 2 C O 3 (7 0 0 m g、5 . 0 6 ミリモル) を添加した。該混合物を 2 分間の窒素通気を介して脱気処理に付し、第 2 世代 X p h o s プレ触媒 (1 3 3 m g、0 . 1 6 9 ミリモル) を加え、脱気処理をさらに 2 分間続けた。該混合物を密封し、1 0 0 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。E t O A c (1 5 0 m L) を加え、有機層を氷冷水 (2 × 2 0 m L) で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / 石油エーテル) を通して精製し、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 5 0 m g、6 3 % 収率) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d 6)

1 3 . 1 4 (b r s , 1 H)、7 . 9 4 - 8 . 0 3 (m , 1 H)、7 . 8 0 (b r s , 1 H)、7 . 7 0 (s , 1 H)、6 . 6 1 (s , 1 H)、5 . 7 6 (s , 1 H)、5 . 2 9 (d , J = 8 . 5 3 H z , 3 H)、3 . 7 4 (d q , J = 1 4 . 3 7 、6 . 4 2 H z , 1 H)、1 . 0 1 - 1 . 3 5 (m , 6 H) ; L C / M S : 2 3 6 . 9 (M +)

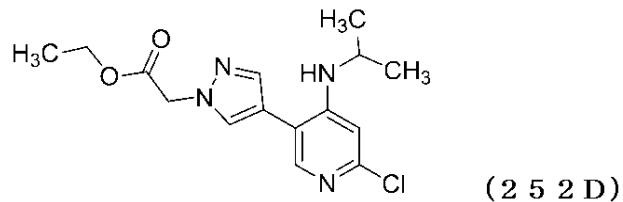
40

50

【0377】

中間体252D：エチル 2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート

【化155】



10

【0378】

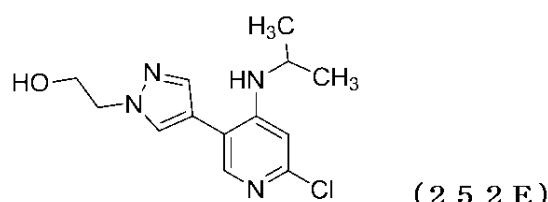
2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (150 mg、0.63ミリモル) の DMF (2 mL) 中の攪拌溶液に、Cs₂C_O₃ (310 mg、0.95ミリモル) およびプロモ酢酸エチル (0.085 mL、0.76ミリモル) を添加した。該反応混合物を密閉した管中にて100 °Cで15時間加熱した。反応混合物を冷却し、DMFを除去した。その残渣を50 mLの酢酸エチルで希釈し、氷水 (2 × 20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (25% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、エチル 2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (140 mg、68%収率)を得た。¹

¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H)、7.81 - 7.87 (m, 1H)、7.72 (s, 1H)、6.64 (s, 1H)、5.17 - 5.24 (m, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.12 - 4.25 (m, 2H)、3.76 (dq, J = 14.49、6.38 Hz, 1H)、1.20 - 1.29 (m, 3H)、1.12 - 1.18 (m, 6H)；LC/MS : 322.7 (M⁺)

【0379】

中間体252E：2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール

【化156】



30

【0380】

エチル 2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (140 mg、0.43ミリモル) の THF (6 mL) 中攪拌溶液に、LAH / THF (0.88 mL、0.88ミリモル) を0 °Cで滴下して加えた。反応混合物を室温までの加温に供し、1時間攪拌した。反応混合物を硫酸ナトリウム飽和溶液でクエンチさせ、セライトを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を蒸発させて2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (100 mg、82%収率)を得、それを次の工程にて直に使用した。

【0381】

実施例252：

2 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (50 mg、0.18ミリモル)、1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (25.7 mg、0.18ミリモル)、キサントホス (XANTPHOS) (30.9 mg、0.05ミリモル)、K₂CO₃ (73.8 mg、0.

40

50

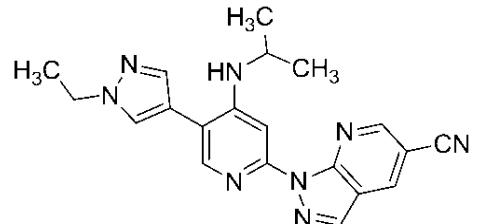
534ミリモル)、LiCl(7.6mg、0.18ミリモル)およびZnCl₂(7.3mg、0.05ミリモル)の1,4-ジオキサン(5mL)中の攪拌溶液をN₂で5分間脱気処理に供し、次にPd₂(dba)₃(50mg、0.053ミリモル)を添加した。該反応混合物をさらに5分間脱気処理に供し、ついで120℃で20時間密封した管中で加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、セライトを通してEtOAcで濾過した。EtOAc洗浄液を20mLの1.5N HClで洗浄し、DCM(2×20mL)で抽出した。水層をNaHCO₃溶液で塩基性にし、10%MeOH/クロロホルム(4×50mL)で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。化合物をさらに分取性HPLCに付して精製し、凍結乾燥させて1-(5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(3mg、4%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) 8.97(d, J=2.01Hz, 1H)、8.84(d, J=2.01Hz, 1H)、8.53(s, 1H)、8.02-8.10(m, 1H)、7.96(s, 1H)、7.73-7.78(m, 1H)、7.62(br s, 1H)、4.31-4.39(m, 2H)、3.96-4.02(m, 2H)、3.90(dt, J=12.93、6.34Hz, 1H)、1.28-1.36(m, 6H); LC/MS: 389.2(M+H); HPLC rt 2.59分、条件E

【0382】

実施例253

1-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化157】



(253)

【0383】

1-(5-ヨード-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(10mg、0.025ミリモル)、(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(3.5mg、0.025ミリモル)、Pd(dppf)Cl₂(1.8mg、0.003ミリモル)、およびK₃PO₄のジオキサン(1mL)中混合物をN₂でバージし、密封したマイクロ波用バイアルにおいて125℃で45分間加熱した。該混合物を室温に冷却し、分取性HPLCに通して直に精製し、1-(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(4.3mg、46%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)

8.97(d, J=11.4Hz, 2H)、8.58(s, 1H)、8.06(d, J=3.1Hz, 2H)、7.73(s, 1H)、7.17(s, 1H)、5.36(d, J=7.8Hz, 1H)、4.20(q, J=7.2Hz, 2H)、1.43(t, J=7.3Hz, 3H)、1.21(d, J=6.3Hz, 6H); LC/MS: 373.2(M+H); HPLC rt 1.60分、条件C

【0384】

実施例254

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

10

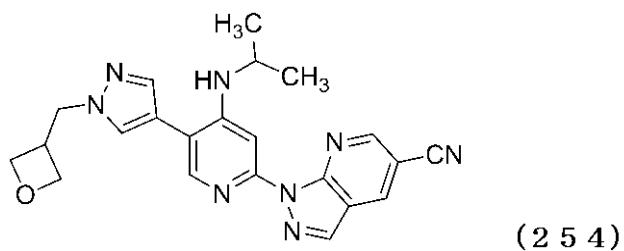
20

30

40

50

【化158】



【0385】

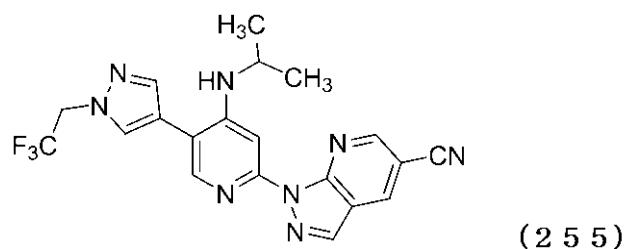
4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (4.8 mg、0.0255ミリモル) の D M F (0.5 mL) 中溶液に、K₂C O₃ (10.3 mg、0.074ミリモル) および 3 - (プロモメチル) オキセタン (7.47 mg、0.05ミリモル) を添加した。該混合物を N₂ でバージし、密封し、80度で3時間加熱した。該反応混合物を L C - M S でチェックし、ボロナートのアルキル化を確認した。次に該混合物に 1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (10 mg、0.025ミリモル) および P d (d p p f) C l₂ (1.8 mg、2.5マイクロモル) 、N₂ でバージし、90度で2時間加熱した。次に該混合物を室温に冷却し、分取性 H P L C に通して直に精製し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0.6 mg、6% 収率) を得た。¹ H N M R (500 MHz、D M S O - d₆) 9.04 (s, 2 H)、8.75 - 8.58 (m, 1 H)、8.11 (s, 2 H)、7.80 (s, 1 H)、7.44 - 7.29 (m, 1 H)、5.17 - 4.96 (m, 1 H)、4.59 - 4.32 (m, 4 H)、4.29 - 3.94 (m, 2 H)、2.76 - 2.61 (m, 1 H)、1.24 (d, J = 6.2 Hz, 6 H)；L C / M S : 415.1 (M + H)；H P L C r t 1.42 分、条件 C

【0386】

実施例 255

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

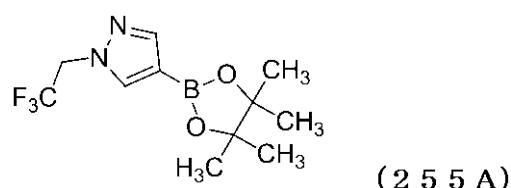
【化159】



【0387】

中間体 255A : 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール

【化160】



【0388】

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H

50

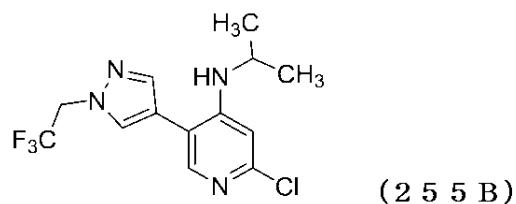
- ピラゾール (400 mg、2.06ミリモル) のDMF (2 mL) 中攪拌溶液に、C₂CO₃ (1.0 g、3.1ミリモル) および2,2,2-トリフルオロエチルトリフラート (0.58 mL、4.1ミリモル) を添加した。該混合物を100 °Cで2時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮乾固させ、ついでEtOAcと水との間に分配した。層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを次の工程にて直に用いた。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.85 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、4.64 - 4.76 (m, 2H)、1.32 (s, 12H)

【0389】

中間体255B：2-クロロ-N-イソプロピル-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン

10

【化161】



【0390】

5-ブロモ-2-クロロ-N-イソプロピルピリジン-4-アミン (300 mg、1.202ミリモル) のDMF (10 mL) および水 (1 mL) 中攪拌溶液に、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール (498 mg、1.8ミリモル) およびK₂CO₃ (498 mg、3.6ミリモル) を添加した。該混合物に窒素を2分間通気することで脱気処理に供した。第2世代Xphosプレ触媒 (95 mg、0.12ミリモル) を加え、該混合物をさらに2分間脱気処理に供した。該混合物を密封し、100 °Cで3時間加熱した。冷却後、その混合物を濃縮乾固させ、ついでEtOAc (150 mL) と氷水 (20 mL)との間に分配した。層を分離し、有機層を冷水で再び洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、2-クロロ-N-イソプロピル-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (170 mg、44%収率)を得た。LCMS : 319.3 (M + H)

20

【0391】

実施例255：

2-クロロ-N-イソプロピル-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-アミン (40 mg、0.13ミリモル)、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (18.1 mg、0.13ミリモル)、キサントホス (73 mg、0.13ミリモル)、K₂CO₃ (52 mg、0.38ミリモル)、LiCl (5.3 mg、0.13ミリモル) およびZnCl₂ (5.1 mg、0.04ミリモル) の1,4-ジオキサン (5 mL) 中の攪拌溶液をN₂で5分間脱気処理に付した。Pd₂(dba)₃ (58 mg、0.063ミリモル) を加え、その混合物をN₂で5分間さらに脱気処理に付し、次に密封した管中にて120 °Cで20時間加熱した。該反応混合物を冷却し、セライト床を通して濾過した。セライトを50 mLのEtOAcで灌ぎ、有機濾液を濃縮し、分取性HPLCに通して精製し、1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (6 mg、11%収率)を得た。¹H NMR : (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 - 8.96 (m, 2H)、8.62 (br s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.22 (br s, 1H)、5.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.28 - 5.14 (m, 2H)、3.77 (d, q, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H)、1.29 - 1.18 (m, 6H)；LCMS 42

40

9.08 - 8.96 (m, 2H)、8.62 (br s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.22 (br s, 1H)、5.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、5.28 - 5.14 (m, 2H)、3.77 (d, q, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H)、1.29 - 1.18 (m, 6H)；LCMS 42

50

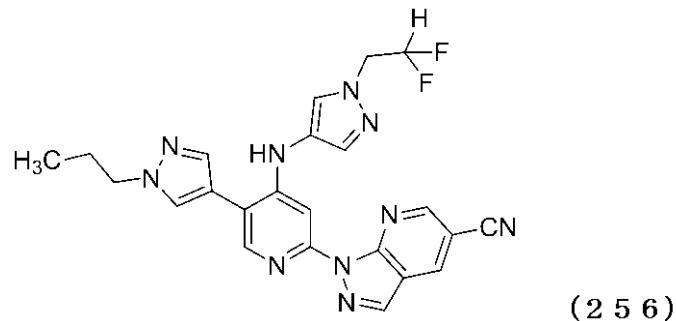
7.3 (M + H) ; HPLC r.t. 1.60 分、条件 E

【0392】

実施例 256

1 - (4 - ((1 - (2,2 -ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

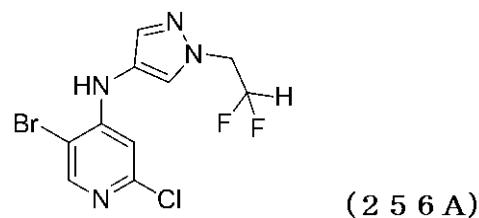
【化162】



【0393】

中間体 256A : 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - (1 - (2,2 -ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化163】



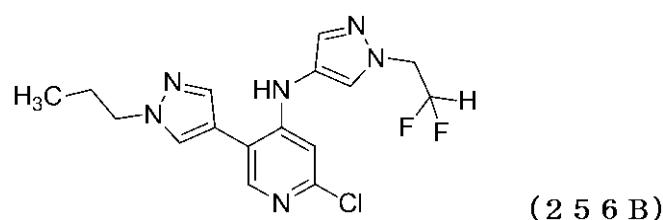
【0394】

5 - ブロモ - 2,4 - ジクロロピリジン (1 g、4.41ミリモル) の DMA (10 mL) 中攪拌溶液に、1 - (2,2 -ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (0.648 g、4.41ミリモル) および DIPSEA (3.08 mL、17.6ミリモル) を加えた。反応混合物を 120 °C で 14 時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮乾固させ、次に EtOAc と水との間に分配した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー (15% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - (1 - (2,2 -ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (0.55 g、35% 収率) を得た。¹H NMR : (300 MHz, DMSO - d₆) δ 8.12 - 8.28 (m, 2H)、7.95 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、6.13 - 6.66 (m, 2H)、4.64 (td, J = 15.11, 3.40 Hz, 2H)；LCMS 338.9 (M + 2)

【0395】

中間体 256B : 2 - クロロ - N - (1 - (2,2 -ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化164】



50

【0396】

5 - プロモ - 2 - クロロ - N - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (500 mg、 1.481 ミリモル) の DMF (10 mL) および水 (1 mL) 中攪拌溶液に、 1 - プロピル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (350 mg、 1.481 ミリモル) および K₂CO₃ (614 mg、 4.44 ミリモル) を添加した。該混合物に窒素を 2 分間通気することで脱気処理に付した。第 2 世代 X phos プレ触媒 (117 mg、 0.15 ミリモル) を添加し、該混合物をさらに 2 分間脱気処理に付した。該混合物を密封し、 100 °C で 6 時間加熱した。冷却後、該混合物を濃縮乾固させ、次に EtOAc (150 mL) と氷水 (20 mL) との間に分配した。層を分離し、有機層を冷水で再び洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / 石油エーテル) を介して精製し、 2 - クロロ - N - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (155 mg、 27% 収率) を得た。¹H NMR : (300 MHz、 DMSO - d₆) 7.92 - 7.99 (m , 2 H) , 7.87 (s , 1 H) , 7.71 (s , 1 H) , 7.51 - 7.59 (m , 2 H) , 6.51 - 6.19 (m , 2 H) , 4.63 (t d , J = 15.11 , 3.78 Hz , 2 H) , 4.05 - 4.19 (m , 2 H) , 1.84 (s x t , J = 7.25 Hz , 2 H) , 0.80 - 0.96 (m , 3 H) ; LCMS : 367.2 (M + H)

【0397】

実施例 256 :

2 - クロロ - N - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (50 mg、 0.136 ミリモル) 、 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg、 0.14 ミリモル) 、 キサントホス (47 mg、 0.08 ミリモル) 、 K₂CO₃ (57 mg、 0.41 ミリモル) 、 LiCl (5.8 mg、 0.14 ミリモル) および ZnCl₂ (5.6 mg、 0.04 ミリモル) の 1 , 4 - ジオキサン (5 mL) 中の攪拌溶液を N₂ で 5 分間脱気処理に付した。 Pd₂(dba)₃ (37 mg、 0.04 ミリモル) を加え、該混合物を N₂ で 5 分間さらに脱気処理に供し、次に密封した管中 120 °C で 20 時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト床を通して濾過した。そのセライトを 50 mL の EtOAc で濯ぎ、有機濁液を濃縮し、分取性 HPLC に通して精製し、 1 - (4 - ((1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg、 30% 収率) を得た。

¹H NMR : (400 MHz、 DMSO - d₆) 9.00 (s , 2 H) , 8.61 (s , 1 H) , 8.20 (brs , 1 H) , 8.14 (s , 1 H) , 7.89 (s , 1 H) , 7.79 (s , 1 H) , 7.73 (brs , 1 H) , 7.61 (s , 1 H) , 7.51 - 7.42 (m , 1 H) , 6.54 - 6.19 (m , 1 H) , 4.64 (t d , J = 15.2 , 3.5 Hz , 2 H) , 4.19 - 4.08 (m , 2 H) , 1.95 - 1.78 (m , 2 H) , 0.98 - 0.84 (m , 3 H) ; LCMS 475.2 (M + H) ; HPLC rt 1.66 分、条件 E

【0398】

表 16 に示される実施例は、実施例 256 について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0399】

表 16

【表47】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
257		1.82	E	429.2
258		1.88	C	398.8
259		1.58	C	385.2
260		1.59	C	395.1
261		1.64	C	387.2
262		1.35	E	403.3

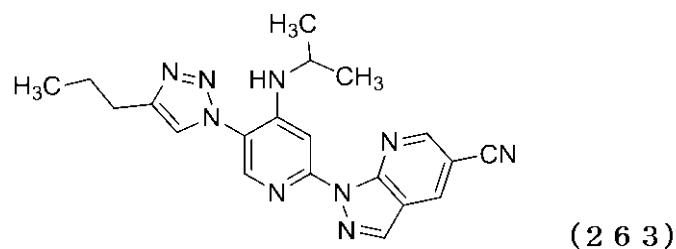
【0400】

実施例263

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾー

50

ル - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
【化 165】

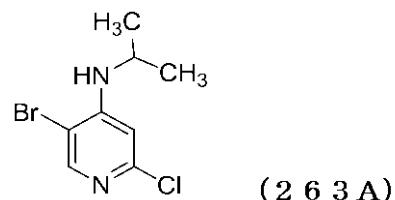


10

【0401】

中間体 263A : 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【化 166】



5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリジン (3 . 0 g 、 1 3 . 2 2 ミリモル) 、イソプロピルアミン (1 . 7 mL 、 1 9 . 8 3 ミリモル) 、およびヒューニッヒ塩基 (1 1 . 6 mL 、 6 6 . 1 ミリモル) の D M F (5 mL) 中の室温での攪拌溶液を、次に防護壁の後方で 1 2 0 にて 4 時間加熱し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。該反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 1 0 % L i C l (3 x) で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。該生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c) に付して精製し、 5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (1 . 2 9 g 、 3 7 % 収率) を無色の油状物として得た。 L C M S m / z 2 4 9 . 0 (M + H)

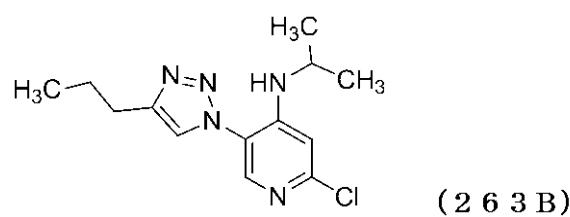
20

【0402】

中間体 263B : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン

30

【化 167】



【0403】

5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (1 0 0 mg 、 0 . 4 0 1 ミリモル) 、アジ化ナトリウム (5 2 . 1 mg 、 0 . 8 0 1 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (7 . 9 4 mg 、 0 . 0 4 0 ミリモル) 、 N 1 , N 2 - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (1 0 . 6 0 mg 、 0 . 1 2 0 ミリモル) の室温でのエタノール (1 . 4 mL) および H 2 O (0 . 6 0 0 mL) 中の攪拌懸濁液に、窒素を 5 分間通気し、ついでヨウ化銅 (I) (1 5 . 2 6 mg 、 0 . 0 8 0 ミリモル) およびペンタ - 1 - イン (1 3 6 mg 、 2 . 0 ミリモル) を添加した。反応混合物を 9 0 で 2 時間加熱し、 2 5 に冷却し、上記されるようさらに別の一連の試剤を添加した。加熱を 1 6 時間続け、その時点で L C M S によって反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。 M P L C (ヘキサン / E t O A c) に付して精製し、 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール

40

50

- 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (46 mg、37% 収率) を得た。LCMS 252.2 (M - N₂)⁺

【0404】

実施例 263 :

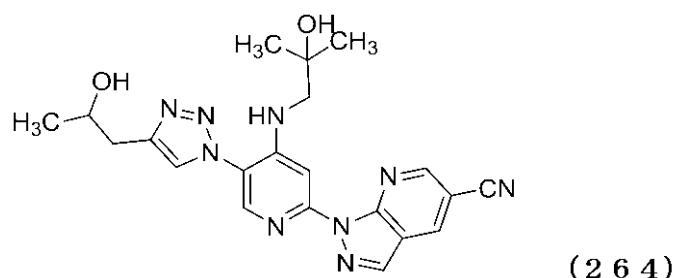
20 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (24 mg、0.086 ミリモル)、1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (18.55 mg、0.129 ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (54.6 mg、0.257 ミリモル) のジオキサン (1 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、テトラメチル t - BuXphos (9.07 mg、0.019 ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (7.86 mg、8.58 マイクロモル) の 5 : 1 ツルエン / ジオキサン (0.5 mL) 中の攪拌した脱気混合物を 120 度で 3 分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら 90 度で 18 時間加熱し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物を分取性 HPLC で精製し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - プロピル - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル · TF A (15 mg、34% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.05 (s, 1 H)、9.01 (s, 1 H)、8.66 (br s., 1 H)、8.38 (s, 1 H)、8.32 (br s., 1 H)、7.50 (br s., 1 H)、6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、3.87 - 3.76 (m, 1 H)、2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2 H)、1.72 (s x t, J = 7.4 Hz, 2 H)、1.23 (d, J = 6.3 Hz, 6 H)、0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LCMS 388.3 (M + H)⁺; HPLC rt 1.65 分、条件 C

【0405】

実施例 264

1 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

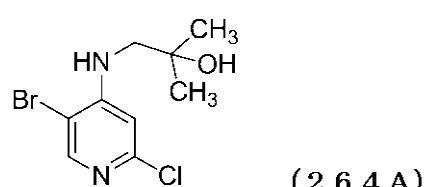
【化168】



【0406】

中間体 264A : 1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【化169】



【0407】

5 - ブロモ - 2,4 - デクロロピリジン (500 mg、2.20 ミリモル)、1 - アミノ

10

20

30

40

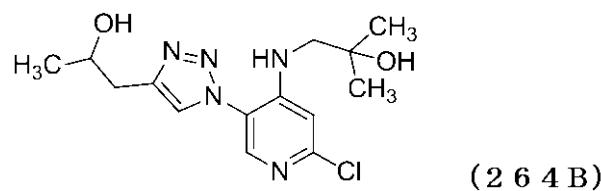
50

- 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1 9 6 m g 、 2 . 2 0 ミリモル) およびヒューニッヒ塩基 (1 . 1 5 5 m L 、 6 . 6 1 ミリモル) の室温での D M A (1 0 m L) 中の攪拌溶液を次に防護壁の後方にて 1 0 0 °で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 0 % L i C l (3 x) で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (6 5 0 m g 、 1 . 7 4 4 ミリモル、 7 9 % 収率) をコハク色の油状物として得た。 L C M S m / z 2 7 8 . 8 (M + H)

【 0 4 0 8 】

中間体 2 6 4 B : 1 - ((2 - クロロ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール 10

【 化 1 7 0 】



【 0 4 0 9 】

1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (4 0 0 m g 、 1 . 4 3 ミリモル) 、アジ化ナトリウム (9 8 m g 、 1 . 5 0 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (2 8 . 3 m g 、 0 . 1 4 ミリモル) 、 (1 S , 2 S) - N 1 , N 2 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (3 0 . 5 m g 、 0 . 2 2 ミリモル) の室温での D M S O (1 0 m L) および H 2 O (2 m L) 中の攪拌した溶液に、窒素を 5 分間通気し、次にヨウ化銅 (I) (2 7 . 2 m g 、 0 . 1 4 ミリモル) およびペンタ - 4 - イン - 2 - オール (1 2 0 m g 、 1 . 4 3 ミリモル) を室温で攪拌しながら一緒に混合した。窒素を該混合物に 5 分間通気し、次に 7 0 °で 1 6 時間加熱した。反応混合物を 2 5 °に冷却し、上記されるもう一つ別の一連の試剤を添加した。 7 0 °での加熱を 1 6 時間続け、その時点で L C M S によって反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、水 (3 x) で洗浄した。有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1 - ((2 - クロロ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (7 4 m g 、 1 1 % 収率) を得た。 L C M S 3 2 6 . 0 (M + H)⁺ 20

【 0 4 1 0 】

実施例 2 6 4 :

2 0 m L のマイクロ波用バイアルにて、1 - ((2 - クロロ - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (6 0 m g 、 0 . 1 8 4 ミリモル) 、 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (2 6 . 5 m g 、 0 . 1 8 4 ミリモル) および三塩基性リン酸カリウム (1 1 7 m g 、 0 . 5 5 2 ミリモル) のジオキサン (1 m L) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、テトラメチル t - B u X p h o s (1 9 . 4 8 m g 、 0 . 0 4 1 ミリモル) および P d 2 (d b a)₃ (1 6 . 8 6 m g 、 0 . 0 1 8 ミリモル) の 5 : 1 トルエン / ジオキサン (0 . 5 m L) 中の攪拌した脱気混合物を 1 2 0 °で 3 分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら 9 0 °で 1 8 時間加熱し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (2 m L) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物を分取性 H P L C で精製し、1 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) - 5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニ 40

50

トリル・TFA (15 mg、13%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (d, J = 18.0 Hz, 2H)、8.67 (br s., 1H)、8.46 (s, 1H)、8.41 (br s., 1H)、7.53 (br s., 1H)、6.87 (br s., 1H)、4.05 - 3.95 (m, 1H)、3.21 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、2.93 - 2.70 (m, 3H)、2.55 (s, 2H)、1.16 (s, 9H)；LCMS 434.2 (M + H)⁺；HPLC rt 1.02分、条件C

【0411】

表17に示される実施例は、上記に概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0412】

表17

【表48】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
265 单一 エナンチ オマー		1.22	C	404.2
266		1.85	C	414.1
267		1.39	C	390.2
268		1.22	C	404.2

10

20

30

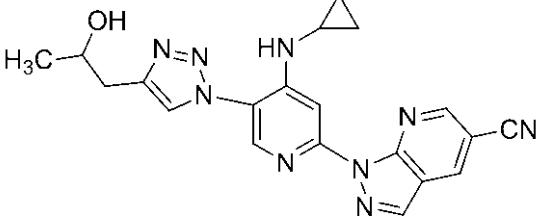
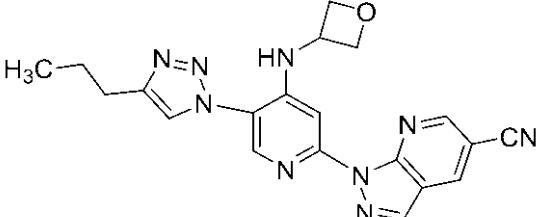
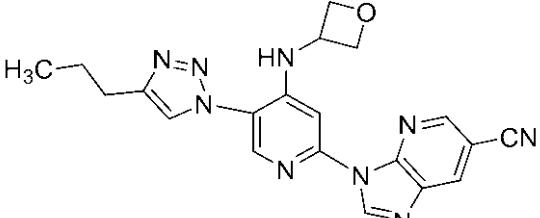
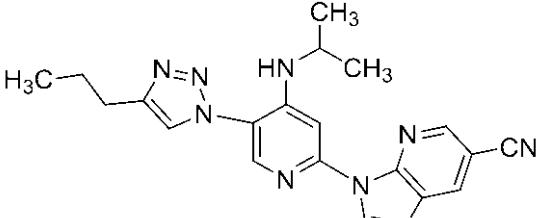
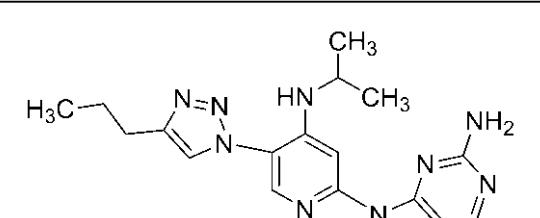
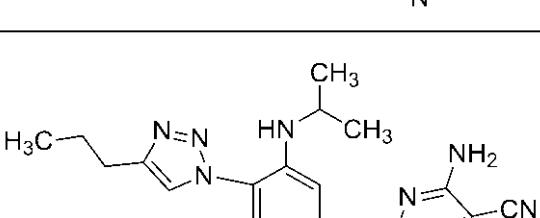
40

50

【表 4 9】

269		1.40	C	476.2
270		1.22	C	452.2
271		1.34	C	452.0
272		1.28	C	404.2
273		1.28	C	404.0
274 单一 エナンチ オマー		1.02	G	402.1

【表 5 0】

275 单一 エナンチ オマー		0.52	D	402.1
276		1.29	C	402.0
277		1.4	C	402.2
278		1.98	C	388.2
279		1.39	C	379.3
280		1.53	C	403.3

【表 5 1】

281		1.21	C	417.3
282		1.92	C	397.1
283		1.46	C	430.1
284		1.40	C	390.2
285		1.43	C	404.1
286		1.43	C	404.2

【表 5 2】

287		1.38	C	418.0
288		1.35	C	404.2
289 单一 エナンチ オマー		1.53	C	406.1
290 单一 エナンチ オマー		1.62	C	406.1
291 单一 エナンチ オマー		1.53	C	406.1
292 单一 エナンチ オマー		1.62	C	406.1

【表 5 3】

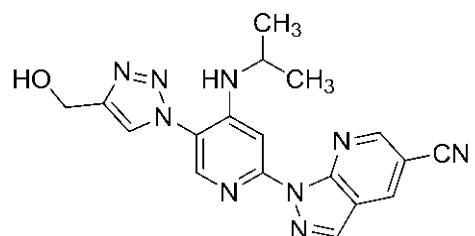
293 单一 エナンチ オマー		1.24	C	397.2
294		1.65	C	403.3

【0413】

実施例 295

1 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 171】



(295)

【0414】

1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5.0 mg, 0.124 ミリモル) 、 アジ化ナトリウム (8.44 mg, 0.130 ミリモル) 、 アスコルビン酸ナトリウム (2.450 mg, 0.012 ミリモル) 、 (1S,2S) - N1,N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (2.64 mg, 0.019 ミリモル) の室温での DMSO (2 mL) および H₂O (0.400 mL) 中の攪拌懸濁液に、窒素を 5 分間通気し、次にヨウ化銅 (I) (2.356 mg, 0.012 ミリモル) およびプロパ - 2 - イン - 1 - オール (6.93 mg, 0.124) を添加した。該反応混合物を室温で 60 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) に付して精製し、 1 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.0 mg, 1.9 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 9.03 (d , J = 18.3 Hz , 2 H) 、 8.65 (s , 1 H) 、 8.46 (s , 1 H) 、 8.29 (s , 1 H) 、 7.48 (s , 1 H) 、 6.48 (d , J = 7.4 Hz , 1 H) 、 5.45 (d , J = 5.2 Hz , 1 H) 、 4.65 (d , J = 5.4 Hz , 2 H) 、 3.87 - 3.75 (m , 1 H) 、 1.21 (d , J = 6.3 Hz , 6 H) ; LCMS 376.2 (M + H)⁺; HPLC

10

20

30

40

50

C r t 1.13 分、条件 C

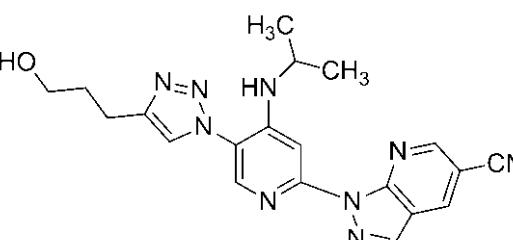
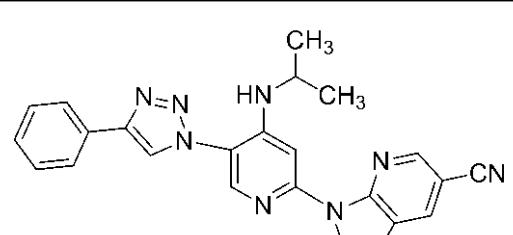
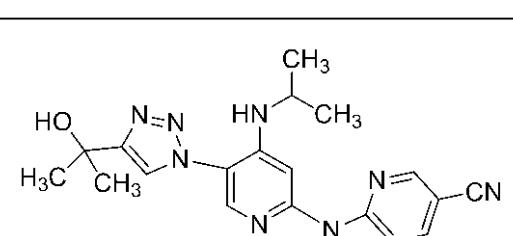
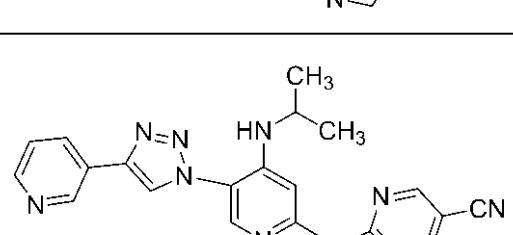
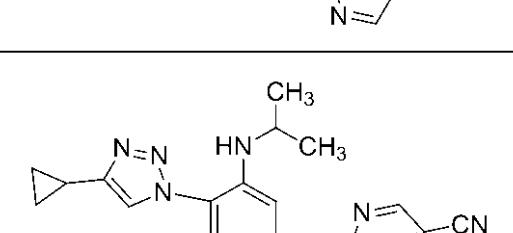
【 0 4 1 5 】

表18に示される実施例は、実施例295について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

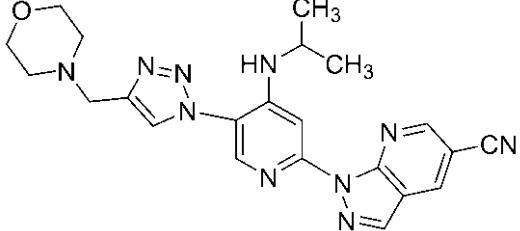
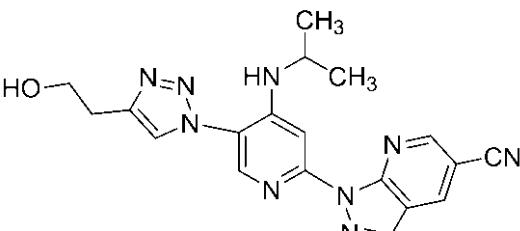
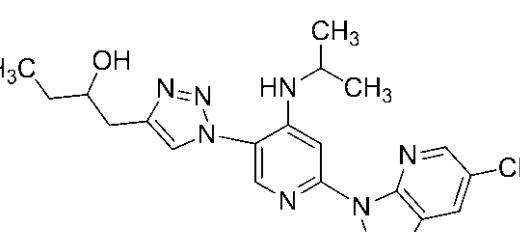
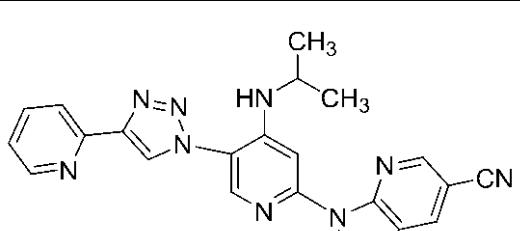
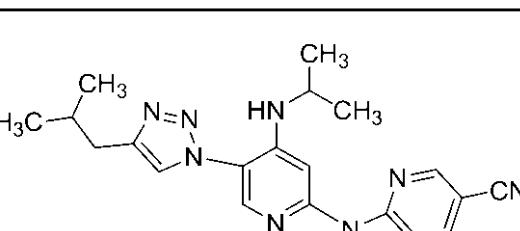
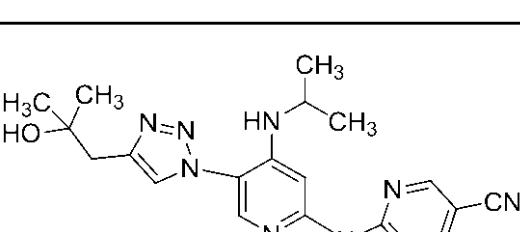
【 0 4 1 6 】

表 1 8

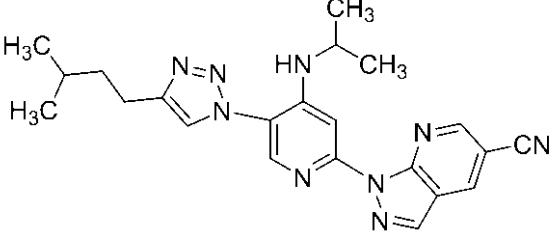
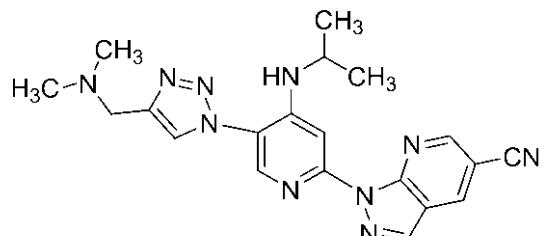
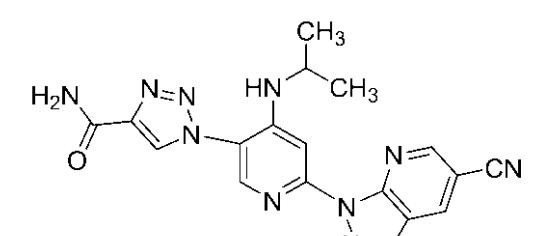
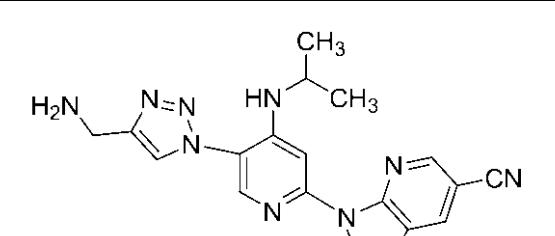
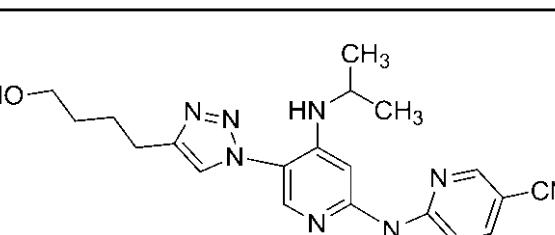
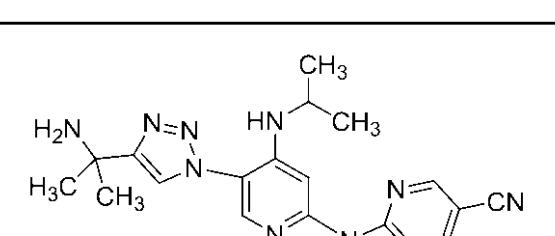
【表5-4】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
296		1.22	C	404.2
297		1.77	D	421.9
298		1.17	D	404.2
299		1.48	C	423.1
300		1.42	D	386.1

【表 5 5】

301		1.25	C	445.1	10
302		1.13	C	390.2	20
303		1.47	C	418.3	30
304		1.54	C	423.0	40
305		1.60	D	402.1	
306		1.29	C	418.1	

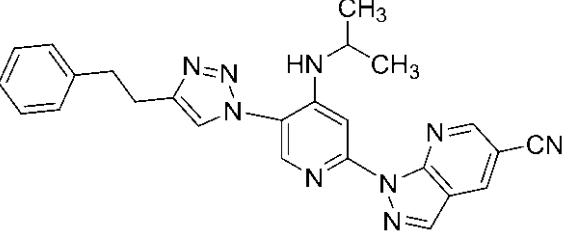
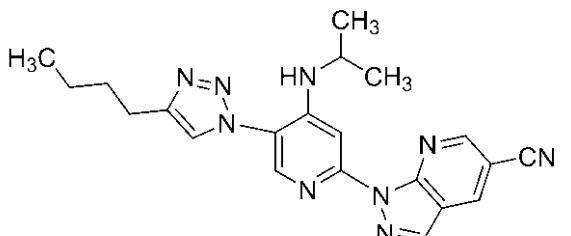
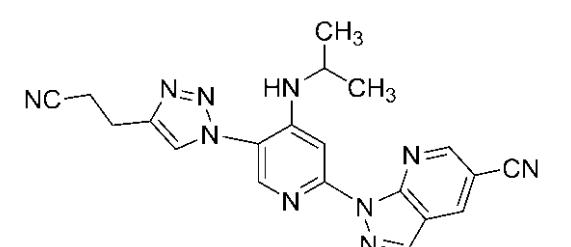
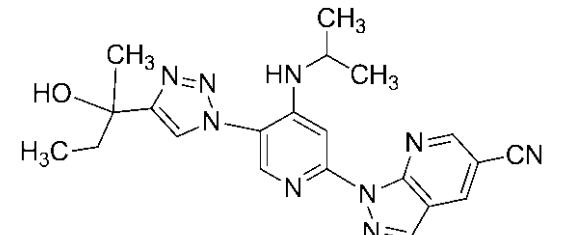
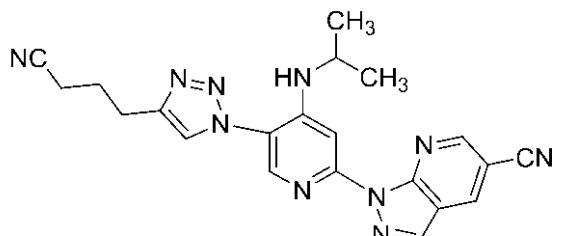
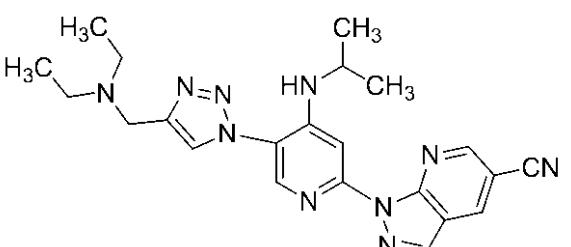
【表 5 6】

307		2.08	C	416.3
308		0.96	D	403.3
309		1.29	C	389.2
310		1.21	C	375.2
311		1.60	C	418.2
312		1.03	C	403.1

【表 5 7】

313		0.95	D	418.2	10
314		0.97	C	389.0	20
315		1.39	D	466.1	30
316		1.89	C	482.1	40
317		1.32	C	426.0	
318		1.51	C	432.3	

【表 5 8】

319		2.00	C	450.3	
320		1.84	C	402.1	10
321		1.34	C	399.0	20
322		1.43	C	418.0	30
323		1.54	C	413.2	
324		1.12	D	431.1	40

【表 5 9】

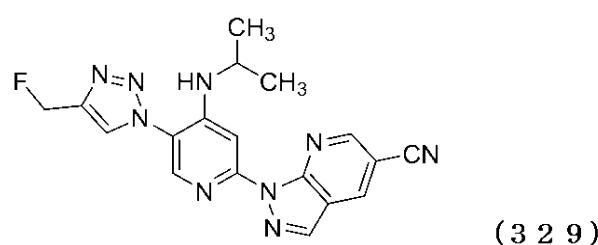
325		1.32	D	374.0	10
326		1.56	C	423.2	
327		1.43	C	432.0	20
328		0.91	D	389.2	30

【0417】

実施例 329

1 - (5 - (4 - (フルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 172】



【0418】

1 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 mg、0.021ミリモル) の無水ジクロロメタン (1

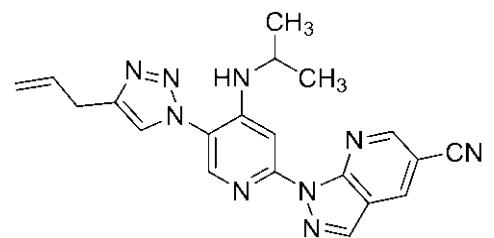
0 mL) 中の攪拌懸濁液を窒素下にて -78° に冷却し、DAST (0.08 mL, 0.6 1 ミリモル) で処理した。該反応混合物を -78° で 1 時間攪拌し、次に室温で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールを注意して添加し、反応をクエンチさせ、ついでその中身を濃縮した。生成物を分取性 HPLC に付して精製し、1-(5-(4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (3.2 mg, 38% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 16.4 Hz, 2H)、8.78 (br s., 1H)、8.66 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.68-5.50 (m, 2H)、3.86-3.75 (m, 1H)、1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LCMS 378.0 (M+H)⁺; HPLC rt 1.46 分、条件 C

【0419】

実施例 330

1-(5-(4-アリル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化173】



(330)

【0420】

1-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (8 mg, 0.021 ミリモル) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌懸濁液を窒素下にて -78° に冷却し、DAST (0.080 mL, 0.609 ミリモル) で処理した。反応混合物を -78° で 1 時間、次に室温で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。メタノールを注意して添加して反応をクエンチさせ、次に中身を濃縮した。生成物を分取性 HPLC に付して精製し、1-(5-(4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (3.2 mg, 38% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 16.4 Hz, 2H)、8.78 (br s., 1H)、8.66 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、5.68-5.50 (m, 2H)、3.86-3.75 (m, 1H)、1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H); LCMS 378.0 (M+H)⁺; HPLC rt 1.46 分、条件 C

【0421】

実施例 331

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(2-オキソプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

10

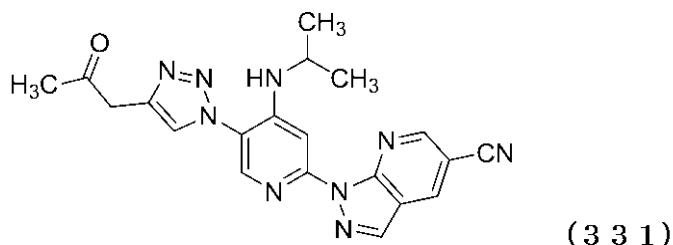
20

30

30

40

【化174】



【0422】

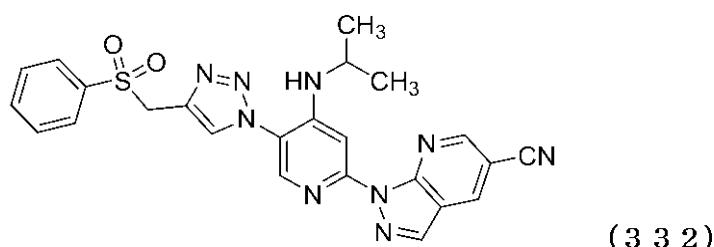
2 ドラムのバイアルにて、1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 1 H - 1 , 10
2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (110 mg、0.273
ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中の攪拌懸濁液をデス - マーチン・ペルヨージナ
ン (173 mg、0.409ミリモル) で処理した。該バイアルを窒素で満たし、密封し
、反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (0.5 mL) を添加し
、該混合物を気体の発生が止むまで攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン (3 x
) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1 - (4 - (イソブ
ロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - オキソプロピル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール -
1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボ
ニトリル (110 mg、100%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 9.03 (d , J = 18.0 Hz , 2 H) , 8.66 (s , 1 H) , 8.45
(s , 1 H) , 8.31 (s , 1 H) , 7.49 (s , 1 H) , 6.50 (d , J = 7.3 Hz , 1 H) , 4.01 (s , 2 H) , 3.86 - 3.75 (m , 1 H) , 2.24 (s , 3 H) , 1.22 (d , J = 6.2 Hz , 6 H) ; LCMS 402.2 (M + H)⁺ ; HPLC
r.t 1.37分、条件C

【0423】

実施例332

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルスルホニル)メチル) - 1
H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 30

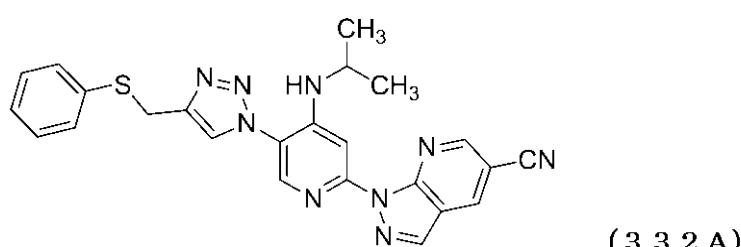
【化175】



【0424】

中間体332A : 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルチオ)メ
チル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
ゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 40

【化176】



【0425】

1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、0.124ミリモル)、アジ化ナトリウム (8.44 mg、0.130ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (2.45 mg、0.012ミリモル)、(1S,2S) - N1,N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (2.64 mg、0.019ミリモル) の DMSO (2 mL) および H₂O (0.4 mL) 中の室温での攪拌懸濁液に、窒素を5分間通気し、次にヨウ化銅 (I) (2.36 mg、0.012ミリモル) およびフェニル (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) スルファン (18.34 mg、0.124ミリモル) を室温で攪拌しながら一緒に混合した。窒素を該混合物に5分間通気させ、攪拌を室温で16時間続けた。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水 (3×) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルチオ)メチル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、78% 収率) を得た。LCMS 468.0 (M + H)⁺

【0426】

実施例 332 :

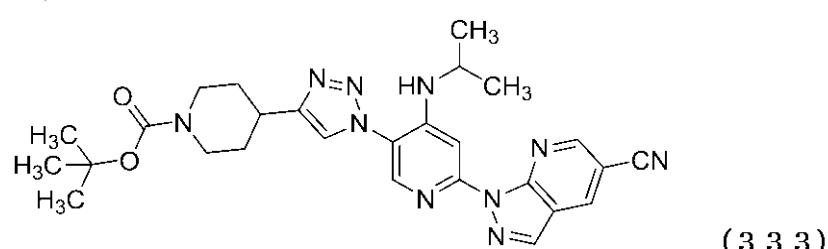
1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルチオ)メチル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (50 mg、0.107ミリモル) の室温での MeOH (7 mL) 中の攪拌懸濁液を 0℃ に冷却し、それにオキソン (131 mg、0.214ミリモル) および水 (3 mL) を添加した。該混合物を室温で1時間攪拌し、次に上記されるようにさらにオキソン (131 mg、0.214ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その時点では LCMS によってその反応は完了していると判断された。固体を集め、メタノールで濯ぎ、廃棄した。濾液を濃縮して 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - ((フェニルスルホニル)メチル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (15 mg、28% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 9.04 (d, J = 17.2 Hz, 2H)、8.66 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H)、7.79 - 7.73 (m, 1H)、7.68 - 7.61 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、6.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.93 (s, 2H)、3.78 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H)、1.19 (d, J = 6.2 Hz, 6H)；LCMS 499.9 (M + H)⁺；HPLC rt 1.77 分、条件 C

【0427】

実施例 333

tert - ブチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【化177】



【0428】

1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (500 mg、1.237ミリモル)、ア

50

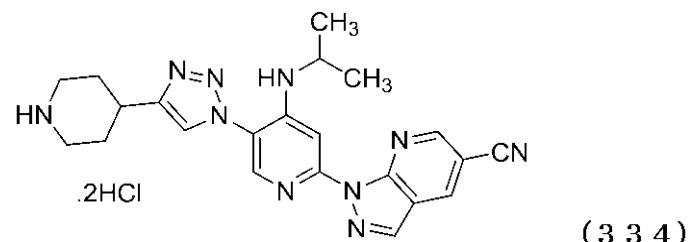
ジ化ナトリウム（8.4 mg、1.3ミリモル）、アスコルビン酸ナトリウム（24.5 mg、0.124ミリモル）、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（26.4 mg、0.186ミリモル）の室温でのDMSO（6 mL）およびH₂O（1.2 mL）中の攪拌懸濁液に窒素を5分間通気し、次にヨウ化銅（I）（23.56 mg、0.124ミリモル）およびtert-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシラート（25.9 mg、1.237ミリモル）を添加した。該混合物を室温で20時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は不完全であると判断された。もう一つ別の一連の試剤を添加し、反応混合物を室温で60時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。酢酸エチルを加え、固体を濾過で取り除いた。濾液を酢酸エチルで希釈し、水（3×）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）に付して精製し、tert-ブチル [1-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート（165 mg、23%収率）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (d, J = 12.6 Hz, 2 H)、8.66 (br s., 1 H)、8.47 (br s., 1 H)、8.35 (br s., 1 H)、7.50 (br s., 1 H)、6.61 (br s., 1 H)、5.76 (d, J = 2.4 Hz, 1 H)、3.99 (br s., 2 H)、3.81 (d, J = 7.0 Hz, 1 H)、3.30、2.97 (br s., 2 H)、2.02 (d, J = 11.7 Hz, 2 H)、1.57 (d, J = 13.1 Hz, 2 H)、1.42 (d, J = 2.4 Hz, 9 H)、1.24 (br s., 6 H)；LCMS 529.2 (M+H)⁺；HPLC r.t 1.61分、条件G

【0429】

実施例334

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル・2HCl

【化178】



【0430】

tert-ブチル [1-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート（160 mg、0.303ミリモル）の室温でのCH₂Cl₂（2 mL）中の攪拌溶液に、4N HCl / ジオキサン（0.757 mL、3.03ミリモル）を添加した。4時間後、該反応混合物を濃縮し、1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル・2HCl（150 mg、89%収率）を得た。LCMS 429.1 (M+H)⁺；HPLC r.t 0.47分、条件D

【0431】

実施例335

1-(5-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

10

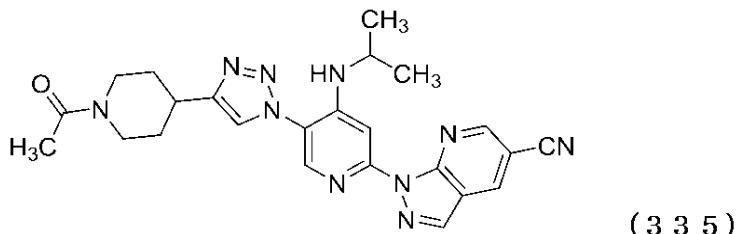
20

30

40

50

【化179】



【0432】

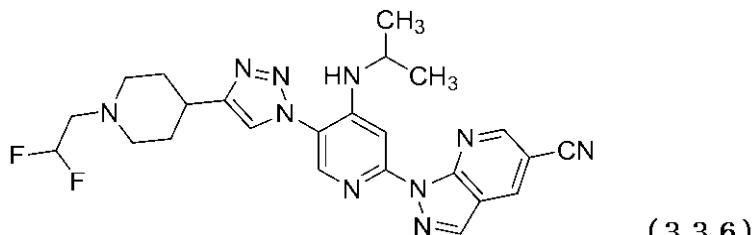
1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2 H C l (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 ミリモル) の D M F
(2 m L) 中攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0 . 0 1 7 m L 、 0 . 1 2 0 ミリモル) を
、つづいて無水酢酸 (4 . 1 4 μ l 、 0 . 0 4 4 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で
1 時間攪拌し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。反応
混合物を酢酸エチル (2 m L) で希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。生成物を分取性 H
P L C に付して精製し、1 - (5 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H
- 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イ
ル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 m g 、 6 5 %
収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 0 4 (d , J = 1 5 . 3 H z , 2 H) 、 8 . 6 6 (s , 1 H) 、 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 3 (s , 1
H) 、 7 . 4 8 (s , 1 H) 、 6 . 6 1 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 4 . 4 0 (d , J = 1 2 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 9 5 - 3 . 7 5 (m , 2 H) 、 3 . 2 2 (t , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) 、 3 . 0 7 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 2 . 8 1 - 2 . 6 9 (m , 1 H) 、 2 . 0 3 (s , 4 H) 、 1 . 7 1 - 1 . 5 9 (m , 1 H) 、 1 . 5 8 - 1 . 4 5 (m , 1 H) 、 1 . 2 3 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) ; L C M S 4 7 1 . 2 (M + H) ⁺ ; H P L C
r t 1 . 5 9 分、条件 C

【0433】

実施例 336

1 - (5 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H -
1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル
) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化180】



【0434】

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1
, 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b
] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2 H C l (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 ミリモル) の室温で
の D M F (2 m L) 中攪拌懸濁液に、炭酸カリウム (5 . 5 1 m g 、 0 . 0 4 0 ミリモル)
を、つづいて 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエタン (7 . 6 6 m g 、 0 . 0 4 0 ミリモル)
を添加した。1 時間攪拌した後、該反応混合物を 1 0 0 度で 1 時間加熱し、次に室温で
6 0 時間攪拌し、その時点で L C M S によってその反応は完了していると判断された。生
成物を分取性 H P L C に付して精製し、1 - (5 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエ
チル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イ
)

ソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(3.9mg、19%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.04(d, J=15.7Hz, 2H)、8.66(s, 1H)、8.45(s, 1H)、8.34(s, 1H)、7.48(s, 1H)、6.63(d, J=7.3Hz, 1H)、6.29-6.00(m, 1H)、3.87-3.76(m, 1H)、3.45(br s., 1H)、2.98(d, J=10.9Hz, 2H)、2.83-2.70(m, 2H)、2.32(t, J=11.1Hz, 2H)、2.00(d, J=11.9Hz, 2H)、1.79-1.66(m, 2H)、1.23(d, J=6.3Hz, 6H); LCMS 493.3(M+H)⁺; HPLC rt 1.72分、条件C

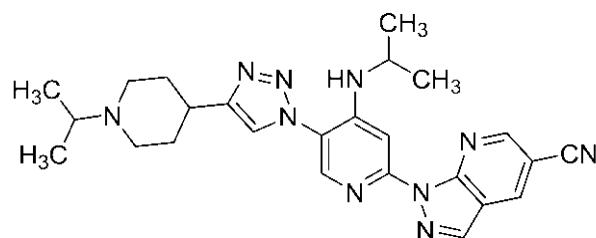
【0435】

10

実施例337

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化181】



(337)

20

【0436】

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル・2HCl(20mg、0.040ミリモル)の攪拌懸濁液に、アセトン(0.012mL、0.160ミリモル)、酢酸ナトリウム(9.82mg、0.120ミリモル)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(5.01mg、0.080ミリモル)およびメタノール(1mL)を室温で添加した。該混合物を室温で3時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。1N NaOH(2、3滴)を加え、その混合物を5分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取性HPLCに付して精製して1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(19mg、100%収率)を得た。LCMS 471.1(M+H)⁺; HPLC rt 1.09分、条件D

30

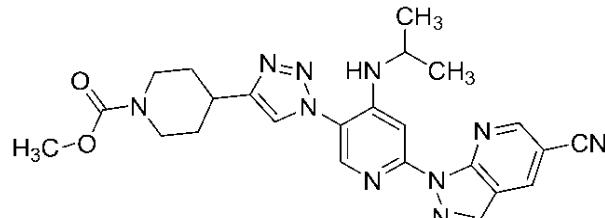
【0437】

実施例338

メチル 4-(1-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート

40

【化182】



(338)

【0438】

50

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・ 2 H C 1 (2 0 m g 、 0 . 0 4 0 ミリモル) の室温での T H F (5 m L) 中攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0 . 0 1 1 m L 、 0 . 0 8 0 ミリモル) を、つづいてクロロギ酸メチル (3 . 0 9 μ l 、 0 . 0 4 0 ミリモル) を添加した。反応混合物を濾過し、濃縮し、分取性 H P L C に付して精製してメチル 4 - (1 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (1 2 m g 、 6 2 % 収率) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 9 . 1 1 - 8 . 9 8 (m , 2 H) 、 8 . 6 6 (b r s . , 1 H) 、 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 4 (b r s . , 1 H) 、 7 . 4 9 (b r s . , 1 H) 、 6 . 6 2 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) 、 4 . 0 3 (b r s . , 3 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 7 6 (m , 1 H) 、 3 . 6 1 (s , 2 H) 、 3 . 0 7 - 2 . 9 8 (m , 2 H) 、 2 . 0 4 (d , J = 1 1 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 5 9 (q d , J = 1 2 . 2 、 4 . 1 H z , 2 H) 、 1 . 2 3 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H) ; L C M S 4 8 7 . 2 (M + H)⁺ ; H P L C r t 1 . 6 1 分、条件 C

【 0 4 3 9 】

表 1 9 に示される実施例は、上記に概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【 0 4 4 0 】

表 1 9

【表 6 0】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
339		1.25	C	443.1
340		0.5	D	443.1
341		1.41	C	485.0
342		1.62	G	543.2
343		1.24	C	485.1
344		1.61	C	501.0

【0441】

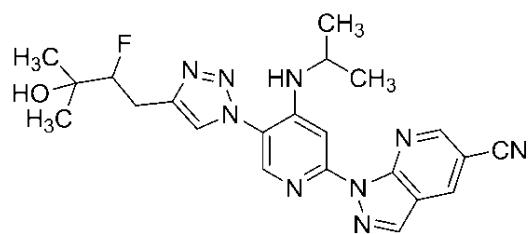
実施例 345

(+)-1-(5-(4-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H

50

- 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (ラセミ体)

【化 183】



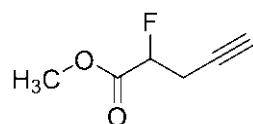
(345)

10

【0442】

中間体 345A : メチル 2 - フルオロペンタ - 4 - イノアート

【化 184】



(345A)

【0443】

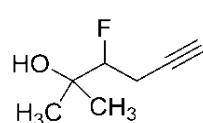
20 mL のマイクロ波用バイアルにて、ジメチル 2 - フルオロマロナート (900 mg 、 6.0 ミリモル) の DMA 中混合物を室温で攪拌し、水素化ナトリウム (240 mg 、 6 ミリモル、 60 %) を 0 でゆっくりと添加した。該混合物を 10 分間攪拌し、ついで 3 - プロモプロパ - 1 - イン (743 mg 、 5.0 ミリモル、キシレン中 80 %) を添加し、その混合物を 25 で 1.5 時間激しく攪拌した。TLC はプロミドの消費を示す。気体を放出するのに、シリングの針をセブタムに通して入れ、次に該混合物を 90 で 20 時間加熱した。窒素下で NH₄Cl 飽和溶液 (0.5 mL) を注意して添加して反応物をクエンチさせ、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、粗生成物を褐色の油状物 (2 、 3 mL) として得た。その粗生成物を酢酸エチルに溶かし、10% LiCl で 3 回灌ぎ、DMA を除去した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に濃縮してコハク色の油状物を得、それをシリカゲル (9 : 1 ないし 3 : 1 ヘキサン / EtOAc) で精製し、メチル 2 - フルオロペンタ - 4 - イノアート (600 mg 、 69 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (s , 3 H) 、 2.92 - 2.74 (m , 2 H) 、 2.14 - 2.00 (m , 1 H) 、 1.27 (d , J = 5.3 Hz , 1 H) ; LCMS 130.2 (M + H)⁺

20

【0444】

中間体 345B : 3 - フルオロ - 2 - メチルヘキサ - 5 - イン - 2 - オール

【化 185】



(345B)

30

【0445】

メチル 2 - フルオロペンタ - 4 - イノアート (350 mg 、 2.7 ミリモル) を窒素下の室温で攪拌しながら THF (5 mL) に溶かした。次に反応混合物を 0 に冷却し、THF 中塩化メチルマグネシウム 3M 溶液 (1.97 mL 、 5.9 ミリモル) を 10 分間にわたって滴下して加えた。該混合物をゆっくりと加温させ、室温で 1 時間攪拌した。反応物を窒素下にて NH₄Cl 飽和溶液で注意してクエンチさせ、ついで塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 3 - フルオロ - 2 - メチルヘキサ - 5 - イン - 2 - オール (350 mg 、 50 % 収率) を明コハク色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (s , 1 H) 、 3.78 - 3.68 (m , 2 H) 、 2.67 - 2.51 (m , 1 H) 、 1.88 - 1.78 (m ,

40

50

3 H)、1.29 - 1.19 (m, 3 H); LCMS 130.2 (M + H)⁺

【0446】

実施例345:

1-(5-ヨード-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (155 mg, 0.38 ミリモル)、アジ化ナトリウム (26 mg, 0.40 ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (7.61 mg, 0.04 ミリモル)、および(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (8.2 mg, 0.06 ミリモル)の攪拌懸濁液を室温で攪拌しながら DMSO (4 mL) および H₂O (0.8 mL) 中に混合した。窒素を該混合物中に5分間通気し、ついでヨウ化銅(I) (7.32 mg, 0.038 ミリモル) および 3-フルオロ-2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール (5.0 mg, 0.38 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で20時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。酢酸エチルを加え、固体を濾過で取り除いた。濾液を酢酸エチルで希釈し、水(3×)で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)に付して精製し、(±)-1-(5-(4-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (45 mg, 23% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)、8.67 (s, 1 H)、8.47 (s, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、7.50 (s, 1 H)、6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1 H)、4.87 (s, 1 H)、4.72 - 4.42 (m, 2 H)、3.83 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 2 H)、1.27 - 1.18 (m, 12 H); LCMS 450.0 (M + H)⁺

【0447】

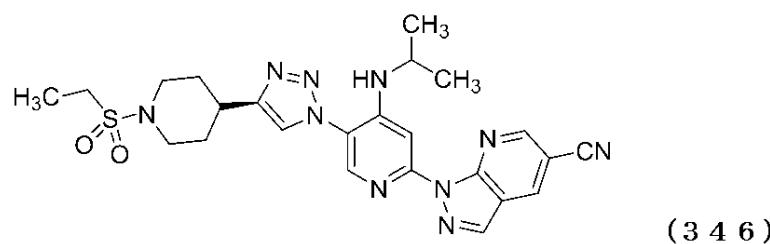
個々のエナンチオマーを分取性キラル超臨界流体クロマトグラフィーに付して分離した。2番目に溶出するエナンチオマー、実施例345(異性体2): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br s, 1 H)、8.52 (s, 1 H)、8.40 (br s, 2 H)、7.84 (s, 1 H)、7.75 (br s, 1 H)、6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1 H)、4.71 (dd, J = 9.9, 2.0 Hz, 1 H)、4.59 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1 H)、3.91 (dq, J = 12.9, 6.3 Hz, 1 H)、3.39 - 3.28 (m, 1 H)、3.29 - 3.14 (m, 2 H)、1.41 - 1.31 (m, 12 H); LCMS 450.3 (M + H)⁺

【0448】

実施例346

1-(5-(4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化186】



【0449】

1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (30 mg, 0.06 ミリモル) およびトリ

10

20

30

40

50

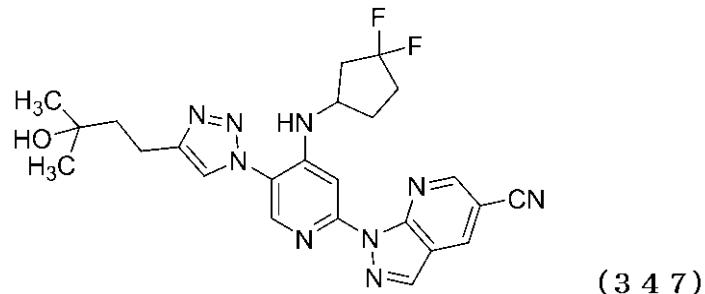
エチルアミン (80 μL、0.55ミリモル) のDMF (1mL) 中攪拌溶液を塩化工タングルホニル (7.7mg、0.06ミリモル) で処理した。反応混合物を1時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を濾過し、分取性HPLCに付して精製し、1-(5-(4-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (6.2mg、19%収率)を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.57 (d, J = 7.4Hz, 1H)、3.68 - 3.56 (m, 3H)、3.10 - 2.91 (m, 5H)、2.12 (d, J = 12.2Hz, 2H)、1.76 - 1.63 (m, 2H)、1.26 - 1.17 (m, 9H); LCMS m/z 520.9 (M+H)⁺; HPLC rt 1.60分、条件C

【0450】

実施例347

1-(4-((3,3-ジフルオロシクロヘキサメチル)アミノ)-5-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化187】



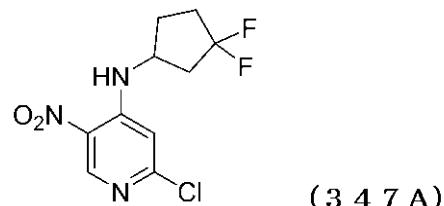
10

20

【0451】

中間体347A : 2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロヘキサメチル)-5-ニトロピリジン-4-アミン

【化188】



30

【0452】

2,4-ジクロロ-5-ニトロピリジン (1g、5.2ミリモル) のアセトニトリル (20mL) 中攪拌溶液に、3,3-ジフルオロシクロヘキサメチルアミン (0.63g、5.2ミリモル) およびDIPEA (2.71mL、15.6ミリモル) を室温で添加し、3時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチルと水との間に抽出させた。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、油状物にまで濃縮した。その粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%酢酸エチル/石油エーテル) に付して精製し、2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロヘキサメチル)-5-ニトロピリジン-4-アミン (1.2g、82%収率) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300MHz、DMSO-d₆) δ 8.86 - 8.92 (m, 1H)、8.27 (d, J = 8.7Hz, 1H)、7.24 (s, 1H)、4.28 - 4.48 (m, 1H)、2.57 - 2.76 (m, 1H)、1.75 - 2.40 (m, 5H); LCMS m/z 279.3 (M+H)

40

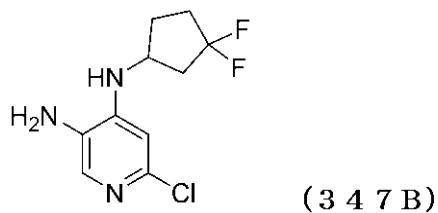
【0453】

中間体347B : 6-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロヘキサメチル)ピリジン-

50

3,4-ジアミン

【化189】



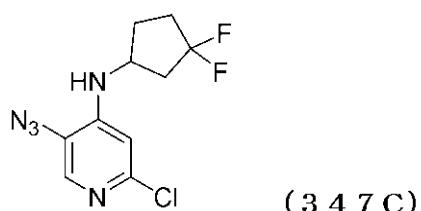
【0454】

2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-5-ニトロピリジン-4-アミン(1.8 g、6.5ミリモル)の酢酸エチル(20 mL)中溶液に、酸化白金(II)(1.37 g、6.5ミリモル)を添加した。該反応混合物を水素雰囲気下で14時間攪拌した。その反応混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させて6-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ピリジン-3,4-ジアミン(1.5 g、74%収率)を得た。LCMS m/z 248.3 (M+H) 10

【0455】

中間体347C: 5-アジド-2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ピリジン-4-アミン

【化190】



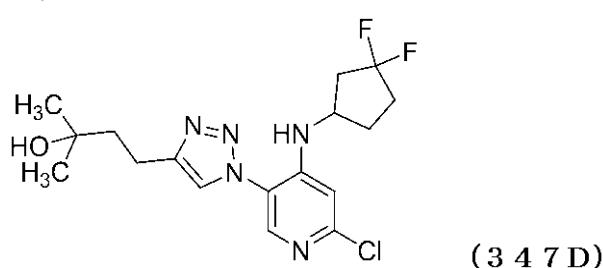
【0456】

6-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ピリジン-3,4-ジアミン(1.5 g、6.1ミリモル)のアセトニトリル(20 mL)中溶液に、DMAP(1.1 g、9.1ミリモル)を、つづいて2-アジド-1,3-ジメチルイミダゾリニウム・ヘキサフルオロホスファート(3.45 g、12.1ミリモル)のアセトニトリル(10 mL)中溶液を添加した。その反応混合物を3時間攪拌した。該反応混合物をNaHCO₃溶液の添加でクエンチさせ、30%酢酸エチルと水との間で抽出した。有機抽出液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させて5-アジド-2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ピリジン-4-アミン(1.3 g、37%収率)を得た。LCMS m/z 246.3 (M-N2) 30

【0457】

中間体347D: 4-(1-(6-クロロ-4-((3,3-ジフルオロシクロペンチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルブタン-2-オール

【化191】



【0458】

5-アジド-2-クロロ-N-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)ピリジン-4-アミン 50

アミン (1.3 g、4.8ミリモル) の t - BuOH (10 mL) および水 (10 mL) 中の攪拌懸濁液に、2 - メチルヘキサ - 5 - イン - 2 - オール (0.64 g、5.7ミリモル)、硫酸銅 (II) (0.174 g、1.1ミリモル)、およびアスコルビン酸ナトリウム (0.38 g、1.9ミリモル) を添加した。攪拌を14時間続け、その時点で反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。その粗残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して蒸発させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノール / ジクロロメタン) に付して精製し、4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - ((3,3 - ジフルオロシクロペンチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (1 g、55%収率) を黒色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) δ 8.23 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.01 (s, 1H)、6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.15 - 4.26 (m, 1H)、2.69 - 2.82 (m, 2H)、2.56 - 2.66 (m, 1H)、1.91 - 2.36 (m, 4H)、1.63 - 1.84 (m, 2H)、1.52 - 1.61 (m, 1H)、1.02 - 1.20 (m, 6H) ; LCMS m/z 386.4 (M + H)

【0459】

実施例347：

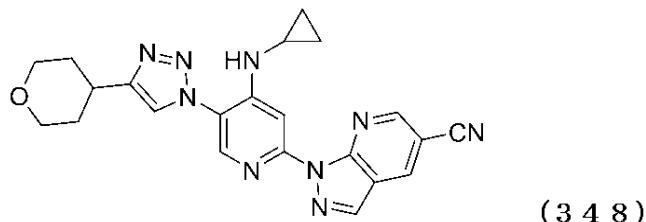
4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - ((3,3 - ジフルオロシクロペンチル)アミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (120 mg、0.31ミリモル) の圧力管中の 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中溶液に、1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45 mg、0.31ミリモル)、キサントホス (180 mg、0.31ミリモル)、K₂CO₃ (129 mg、0.93ミリモル)、塩化リチウム (13.2 mg、0.31ミリモル) および塩化亜鉛 (12.7 mg、0.093ミリモル) を添加した。窒素気体を5分間通気することで該混合物を脱気処理に付した。Pd₂(dba)₃ (142 mg、0.156ミリモル) を反応混合物に添加し、脱気処理をさらに5分間続けた。その反応管を密封し、120で20時間加熱した。室温に冷却した後、該反応混合物をセライトを通して濾過し、その床を50 mLの酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、該生成物を2%メタノール / クロロホルムを用いてシリカゲルで精製し、いくらか純粋な生成物を単離した。その生成物を分取性HPLCに通してさらに精製し、(±) - 1 - (4 - ((3,3 - ジフルオロシクロペンチル)アミノ) - 5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルを得た。エナンチオマーをキラルSFCを用いて分離し、所望のエナンチオマーを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ 9.06 (dd, J = 13.1、2.0 Hz, 2H)、8.68 (s, 1H)、8.33 (d, J = 11.0 Hz, 2H)、7.54 (s, 1H)、6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.33 (s, 1H)、4.26 - 4.13 (m, 1H)、2.89 - 2.76 (m, 2H)、2.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、2.32 - 2.05 (m, 5H)、1.89 - 1.76 (m, 4H)、1.19 (s, 6H) ; LCMS m/z 494.3 (M + H)

【0460】

実施例348

1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化192】



【0461】

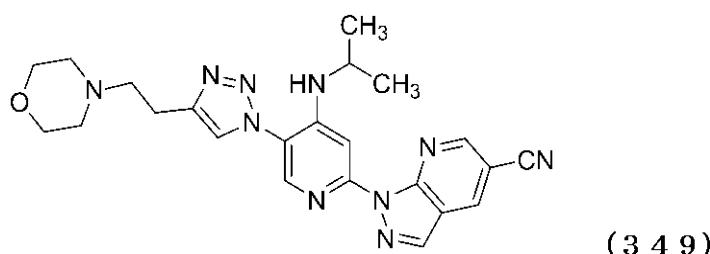
20 mLのマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - N - シクロプロピル - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (100 mg、0.31ミリモル)、1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45.1 mg、0.31ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (199 mg、0.94ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中混合物に窒素を5分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、Pd₂(dba)₃ (14.3 mg、0.016ミリモル) およびテトラメチルt-BuXphos (18.0 mg、0.038ミリモル) の5 : 1 トルエン / ジオキサン (0.2 mL) 中の攪拌した脱気混合物を120 °Cで3分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら80 °Cで18時間加熱し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を濾過し、生成物を分取性HPLCで精製し、1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (14.2 mg、7%収率)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 - 9.06 (m, 1 H)、9.04 (s, 1 H)、8.98 - 8.97 (m, 1 H)、8.68 (br s, 1 H)、8.35 (s, 1 H)、8.29 (br s, 1 H)、7.84 (br s, 1 H)、7.10 (s, 1 H)、3.94 (d, J = 10.2 Hz, 2 H)、3.53 - 3.44 (m, 1 H)、3.09 - 2.96 (m, 1 H)、1.96 (d, J = 14.1 Hz, 2 H)、1.80 - 1.67 (m, 2 H)、0.82 (d, J = 5.4 Hz, 2 H)、0.58 (br s, 2 H); LCMS 428.3 (M + H)⁺; HPLC rt 1.42分、条件C

【0462】

実施例349

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

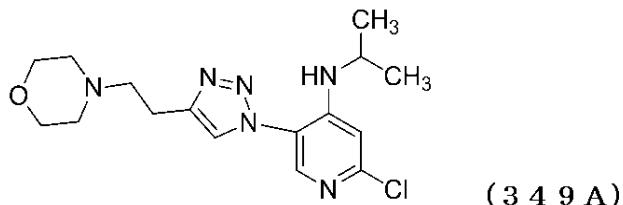
【化193】



【0463】

中間体349A : 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン

【化194】



【0464】

20 mL のマイクロ波用バイアルにて、5 - ブロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (200 mg、0.80ミリモル)、アジ化ナトリウム (54.7 mg、0.84ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (16 mg、0.08ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (15.3 mg、0.08ミリモル)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (17.1 mg、0.12ミリモル)、および4 - (ブタ - 3 - イン - 1 - イル) モルホリン (112 mg、0.80ミリモル) の DMSO (20 mL) および H₂O (4 mL) 中混合物を 70 °C で 24 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル (15 mL) に溶かした。その混濁した溶液を水 (3 x) で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) に付して精製し、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (64 mg、17% 収率) を得た。LCMS 351.0 (M+H)⁺

【0465】

実施例 349 :

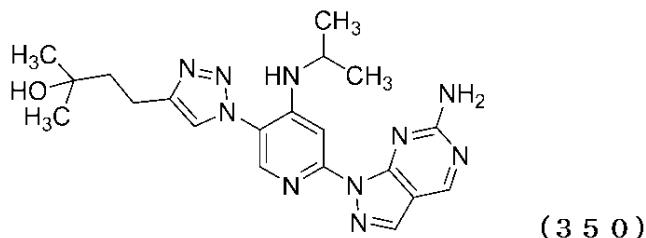
20 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (30 mg、0.09ミリモル)、1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (12.3 mg、0.09ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (54.5 mg、0.26ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、テトラメチル t - BuXphos (4.5 mg、9.4 マイクロモル) および Pd₂(dba)₃ (3.9 mg、4.3 マイクロモル) の 5 : 1 トルエン / デオキサン (0.2 mL) 中の攪拌した脱気混合物を 120 °C で 3 分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を防護壁の後方で攪拌しながら 80 °C で 18 時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取性 HPLC で精製し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (6.1 mg、14% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.32 (brs., 1H)、7.49 (s, 1H)、6.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、3.82 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H)、3.61 (brs., 4H)、2.93 (brs., 2H)、2.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H)、2.54 (s, 1H)、2.48 - 2.43 (m, 2H)、1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H)；LCMS 459.3 (M+H)⁺；HPLC rt 1.27 分、条件 C

【0466】

実施例 350

4 - (1 - (6 - (6 - アミノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

【化195】

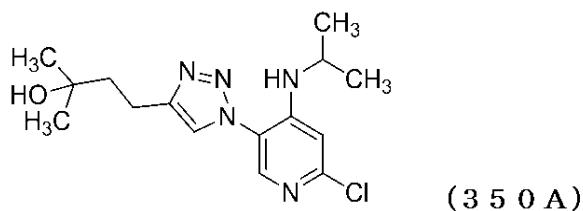


【0467】

中間体350A : 4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール

10

【化196】



【0468】

20 mL のマイクロ波用バイアルにて、5 - プロモ - 2 - クロロ - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (2.00 g 、 8.0 ミリモル) 、アジ化ナトリウム (0.547 g 、 8.4 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (0.159 g 、 0.80 ミリモル) 、ヨウ化銅 (I) (0.153 g 、 0.80 ミリモル) 、 (1S,2S) - N1,N2 - ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (0.171 g 、 1.20 ミリモル) 、および 2 - メチルヘキサ - 5 - イン - 2 - オール (0.899 g 、 8.0 ミリモル) の混合物を DMSO (20 mL) および H₂O (4 mL) 中室温で攪拌しながら混合した。窒素を該混合物に 5 分間通気した。次に該反応混合物を防護壁の後方にて 70 °C で 16 時間加熱し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。室温に冷却した後、該反応混合物を水 (500 mL) と酢酸エチル (500 mL) との間に分配した。該混合物を濾過して固体を取り除き、層を分離した。有機層を水で 3 回以上灌いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOA
c) に付して精製し、4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (1.8 g 、 69 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s , 1 H) 、 7.65 - 7.62 (m , 1 H) 、 6.69 (s , 1 H) 、 6.51 - 6.43 (m , 1 H) 、 3.77 - 3.63 (m , 1 H) 、 2.99 - 2.90 (m , 2 H) 、 2.01 - 1.93 (m , 2 H) 、 1.34 (s , 6 H) 、 1.30 - 1.25 (m , 7 H) ; LCMS 324.3 (M + H)⁺

20

【0469】

実施例350 :

40

20 mL のマイクロ波用バイアルにて、4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (40 mg 、 0.12 ミリモル) 、 9H - ブリン - 2 - アミン (1.67 mg 、 0.12 ミリモル) および三塩基性リン酸カリウム (79 mg 、 0.37 ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、テトラメチル t - BuXphos (6.5 mg 、 0.014 ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (5.7 mg 、 6.18 マイクロモル) の 5 : 1 トルエン / ジオキサン (0.2 mL) 中の攪拌した脱気混合物を 120 °C で 3 分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら 80 °C で 18 時間加熱し、その時点で LCMS によってその反応

50

は完了していると判断された。反応混合物を濾過し、分取性 HPLC で精製し、4 - (1 - (6 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (29 mg、51% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.30 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、6.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、3.92 (d q, J = 13.1、6.5 Hz, 1H)、3.50 (br s., 1H)、2.81 - 2.73 (m, 2H)、1.83 - 1.74 (m, 2H)、1.24 (d, J = 6.3 Hz, 7H)、1.16 (s, 7H); LCMS 422.9 (M + H)⁺

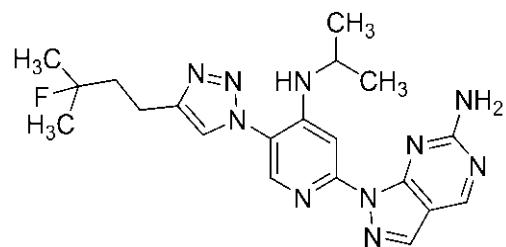
【0470】

10

実施例 351

1 - (5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 6 - アミン

【化197】



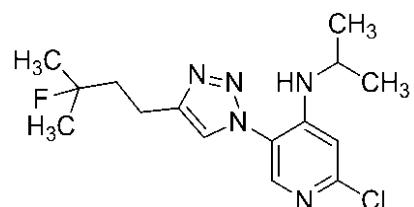
(351)

20

【0471】

中間体 351A : 2 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【化198】



30

【0472】

4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (500 mg、1.54 ミリモル) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中攪拌懸濁液を窒素下で -78 に冷却し、DAST (0.20 mL、1.54 ミリモル) で処理した。反応混合物を -78 で 1 時間、次に室温で 5 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。メタノールを注意して添加して反応物をクエンチさせ、ついで中身を濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) に付して精製し、2 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (254 mg、45% 収率) を得た。LCMS 326.1 (M + H)⁺

40

【0473】

実施例 351 :

20 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - 5 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルブチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (40 mg、0.123 ミリモル)、9H - プリン - 2 - アミン (16.6 mg、0.123 ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (78 mg、0.37 ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バ

50

イアルにて、テトラメチルt - BuXphos(6.5mg、0.014ミリモル)およびPd₂(dba)₃(5.6mg、6.14マイクロモル)の5:1トルエン/ジオキサン(0.2mL)中の攪拌した脱気混合物を120℃で3分間加熱した。この混合物を室温に冷却した後、それを反応混合物含有のバイアルに加え、該バイアルを密封した。反応混合物を攪拌しながら80℃で18時間加熱し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。反応混合物を濾過し、生成物を分取性HPLCで精製し、2-クロロ-5-(4-(3-フルオロ-3-メチルブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(26mg、51%収率)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.36(s, 1H)、8.20(s, 1H)、8.11(s, 1H)、6.80(br s., 2H)、6.50(d, J=7.7Hz, 1H)、3.99-3.84(m, 1H)、2.86-2.78(m, 2H)、2.10-1.97(m, 2H)、1.44-1.35(m, 6H)、1.25(d, J=6.3Hz, 6H); LCMS 424.9(M+H)⁺; HPLC rt 1.59分、条件C

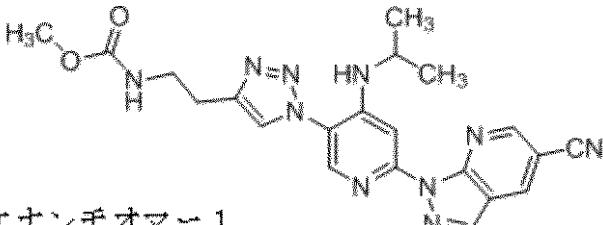
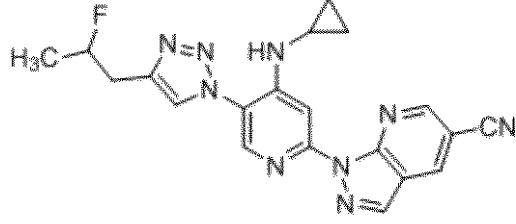
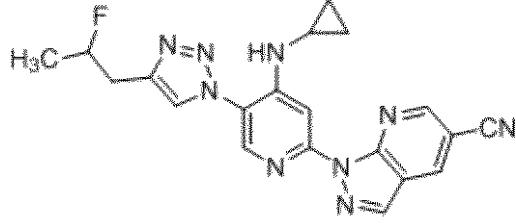
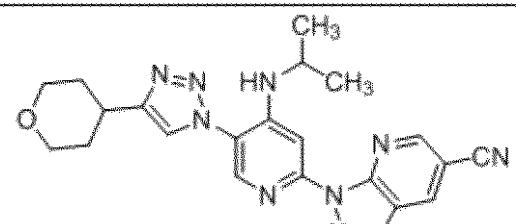
【0474】

表20に示される例は、適切な出発材料を用い、実施例345-350について概説される方法を用いて調製された。

【0475】

表20

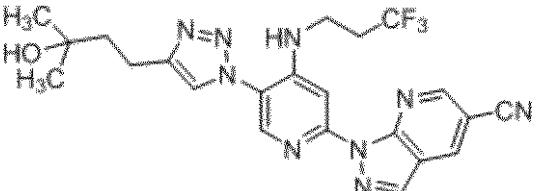
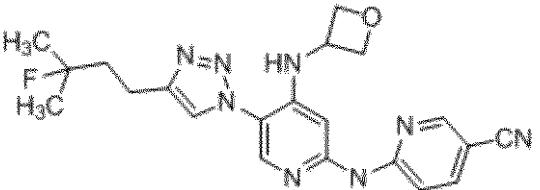
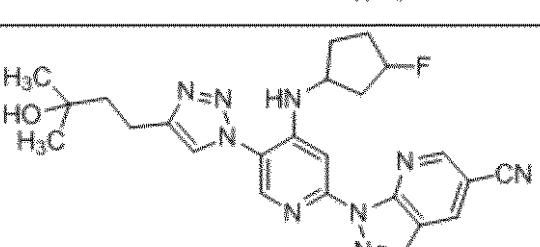
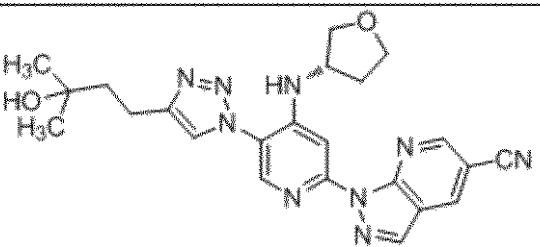
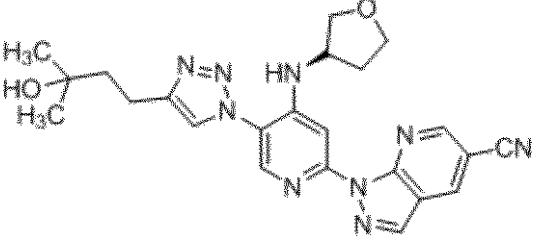
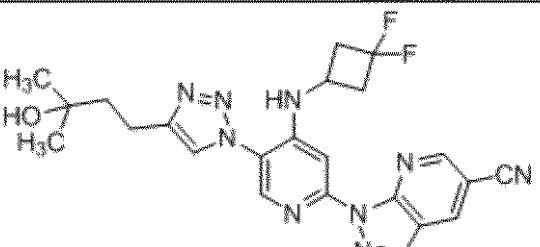
【表 6 1】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
352	 <p>エナンチオマー 1</p>	1.37	C	447.2
353	 <p>エナンチオマー 2</p>	1.5	C	404
354		1.49	C	404.2
355		0.81	D	430.6

【表 6 2】

356		1.19	C	471.1	10
357		1.19	C	471.1	
358		1.21	C	422.1	20
359		1.66	C	507.3	30
360		1.12	C	446.3	
361		1.34	C	507.3	40

【表 6 3】

362		1.53	F	486.2	
363		1.4	C	447.9	10
364		1.64	F	476.2	20
	エナンチオマー 1				
365		1.22	C	460	30
366		1.22	C	460.3	
367		1.68	F	480.2	40

【表 6 4】

368		1.64	F	476.2	10
369		1.41	F	418.2	
370		1.44	C	450.3	20
371		1.57	C	447.3	
372		1.39	F	476.3	30
373		1.58	C	462.1	40

【表 6 5】

374		1.60	E	490.1	10
375		1.61	F	476.1	
376		1.41	F	450.1	20
377		1.43	F	468.1	30
378		1.35	C	489.2	
379		1.36	F	478.2	40
	エナンチオマー 1				

【表 6 6】

380		1.19	C	423.1
381		1.33	F	462.2
382		2.00	C	500.2
383		1.53	F	444.2
384		1.71	C	517.3
385		1.13	F	488.2

【表 6 7】

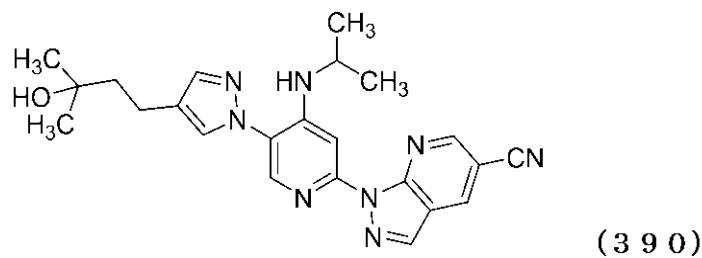
386		1.81	C	525.3
387		1.34	C	448.3
388		1.34	C	448.3
389		1.58	C	432.2

【0476】

実施例 390

1 - (5 - (4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

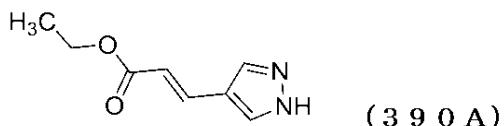
【化199】



【0477】

中間体 390A : エチル (E) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) アクリラート

【化200】



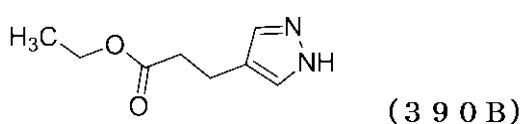
【0478】

1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 g、20.8ミリモル) の T H F (30 mL) 中攪拌溶液に、(カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (8 g、22.9ミリモル) を添加した。次に反応混合物を 70 °C で 14 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール / クロロホルム) に付して精製し、エチル 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) アクリラート (2.5 g、73%収率)を得た。¹ H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 13.14 (br s, 1 H)、8.18 (s, 1 H)、7.93 (s, 1 H)、7.57 (d, J = 15.6 Hz, 1 H)、6.32 (d, J = 16.1 Hz, 1 H)、4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LCMS m/z 165 (M - H)

【0479】

中間体 390B : エチル 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアート

【化201】



20

【0480】

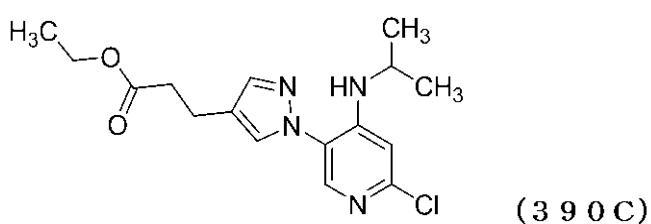
エチル 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) アクリラート (2.3 g、13.8ミリモル) のメタノール (30 mL) 中攪拌溶液に、10%炭素上パラジウム (430 mg、4.0ミリモル) を添加した。該反応混合物を水素雰囲気下で 14 時間攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過し、そのセライト床をさらにメタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させてエチル 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアートを得、それを精製することなくさらに用いた。¹ H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 12.53 (br s, 1 H)、7.40 (br s, 2 H)、4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)、2.63 - 2.78 (m, 2 H)、2.53 - 2.58 (m, 2 H)、1.13 - 1.23 (m, 3 H); LCMS m/z 169.3 (M + H)

30

【0481】

中間体 390C : エチル 3 - (1 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアート

【化202】



40

【0482】

2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (700 mg、2.36ミリモル) の圧力管中の 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中攪拌溶液に、エチル 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアート (397 mg、2.36ミリモル)、ヨウ化銅 (I) (90 mg、0.47ミリモル)、K₂CO₃ (652 mg、4.72ミリモル)、およびトランス - N,N' - ジメチルシクロヘキサン - 1,2 - ジアミン (201 mg、1.42ミリモル) を添加した。該管を密封し、110 °C で 14 時間加熱した。

50

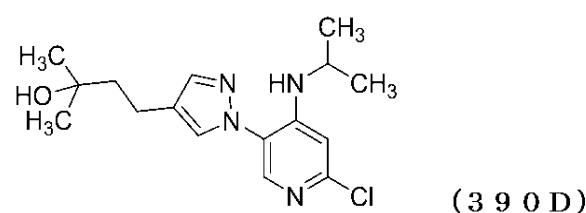
室温に冷却した後、該混合物をセライトを通して濾過し、そのセライト床を酢酸エチル(150mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、エチル3-(1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノアート(450mg、57%収率)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.06-8.15(m, 1H)、7.74(s, 1H)、7.25-7.55(m, 1H)、7.11(d, J=7.6Hz, 1H)、6.82(s, 1H)、3.99-4.17(m, 2H)、3.79(dd, J=6.2, 13.8Hz, 1H)、2.57-2.83(m, 4H)、1.06-1.25(m, 9H); LCMS m/z 337.4(M+H)

10

【0483】

中間体390D: 4-(1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルブタン-2-オール

【化203】



20

エチル3-(1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)プロパノアート(450mg、1.336ミリモル)の0でのTHF(30mL)中攪拌溶液に、塩化メチルマグネシウム(2.23mL、6.68ミリモル)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、次にNH₄C₁溶液でクエンチさせ、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、4-(1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルブタン-2-オール(310mg、72%収率)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03-8.17(m, 1H)、7.50(brs, 1H)、7.31(brs, 1H)、7.17(d, J=7.5Hz, 1H)、6.80(s, 1H)、4.23(s, 1H)、3.78(m, 1H)、2.52-2.76(m, 2H)、1.63-1.77(m, 2H)、1.08-1.26(m, 12H); LCMS m/z 323.2(M+H)

30

【0484】

実施例390:

4-(1-(6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-メチルブタン-2-オール(150mg、0.47ミリモル)の圧力管中の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(67mg、0.47ミリモル)、キサントホス(269mg、0.47ミリモル)、K₂CO₃(193mg、1.4ミリモル)、塩化リチウム(19.7mg、0.47ミリモル)および塩化亜鉛(19mg、0.14ミリモル)を添加した。該混合物に窒素を5分間通気することで脱気処理に付した。Pd₂(dba)₃(213mg、0.23ミリモル)を加え、さらに5分間脱気処理に供した。反応管を密封し、120℃で20時間加熱した。冷却後、該混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、3%メタノール/クロロホルムを用いて精製した。該生成物を分取性HPLCに付してさらに精製し、1-(5-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(22mg、11%収率)を得た。¹H NMR: (400MHz,

40

50

D M S O - d₆) 9.03 (d d, J = 11.5、2.0 Hz, 2 H)、8.64 (s, 1 H)、8.36 (s, 1 H)、8.16 (d, J = 0.7 Hz, 1 H)、7.75 (s, 1 H)、7.39 (s, 1 H)、7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1 H)、4.28 (s, 1 H)、3.80 (d d, J = 13.2、6.4 Hz, 1 H)、2.64 - 2.54 (m, 2 H)、1.78 - 1.65 (m, 2 H)、1.30 - 1.20 (m, 6 H)、1.19 - 1.11 (m, 6 H); L C M S m/z 431.3 (M + H)

【0485】

表21にて示される実施例は、実施例149 - 162について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0486】

表21

【表68】

Ex No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
392		1.04	D	443.3
393		1.44	D	501.3
394		1.11	D	507.4
395		1.61	D	515.4

10

20

30

40

50

【表 6 9】

396		6.73	A	404.1
-----	--	------	---	-------

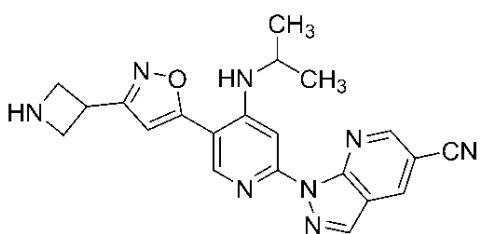
10

【0487】

実施例 397

1 - (5 - (3 - (アゼチジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソブロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 204】



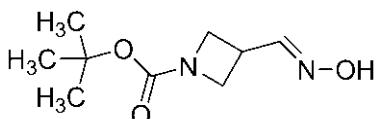
(397)

20

【0488】

中間体 397 A : tert - ブチル 3 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート

【化 205】



(397A)

30

【0489】

50 mL の丸底フラスコにおいて、tert - ブチル 3 - ホルミルアゼチジン - 1 - カルボキシラート (0.518 g 、 2.8 ミリモル) 、炭酸カリウム (0.271 g 、 1.96 ミリモル) 、およびヒドロキシリルアミン・塩酸塩 (0.292 g 、 4.2 ミリモル) の THF (5 mL) 中攪拌混合物を水 (3 mL) で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下にて室温で 18 時間攪拌し、その時点で TLC (1 : 1 E t O A c / ヘキサン、 KMnO₄) によってその反応は完了していると判断された。該混合物を酢酸エチル (5 mL) で 3 回抽出し、有機相を合わせ、水で 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して tert - ブチル 3 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (535 mg 、 96 % 収率) を無色の固体として得た。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (br s . , 0.4 H) 、 7.61 (d , J = 6.6 Hz , 0.6 H) 、 7.53 (br s . , 0.6 H) 、 7.00 (d , J = 5.3 Hz , 0.4 H) 、 4.28 - 4.20 (m , 0.8 H) 、 4.18 - 4.11 (m , 1.2 H) 、 3.97 (dd , J = 8.8 、 5.9 Hz , 1.2 H) 、 3.92 - 3.86 (m , 0.8 H) 、 3.86 - 3.75 (m , 0.4 H) 、 3.38 (t q , J = 8.6 、 6.1 Hz , 0.6 H) 、 1.47 (s , 9 H)

40

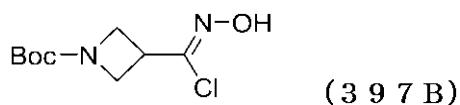
【0490】

中間体 397 B : tert - ブチル 3 - (クロロ (ヒドロキシ imino) メチル) アゼチジン

50

- 1 - カルボキシラート

【化 2 0 6】

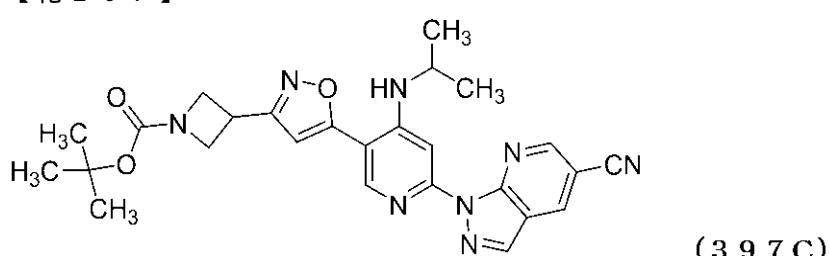


【0491】

40 mL のバイアルにて、tert - プチル 3 - ((ヒドロキシイミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (142 mg, 0.71 ミリモル) の無水 D M F (2 mL) 中溶液を新たに結晶化させた N - クロロスクシンイミド (95 mg, 0.71 ミリモル) で処理した。該バイアルを窒素で満たして密封し、反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。該混合物を 室温にし、ジエチルエーテル (25 mL) で希釈し、その混濁した溶液を 10 % 塩化リチウムで 3 回、そしてブライントで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して tert - プチル 3 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (158 mg, 95 % 収率) を無色の固体として得た。
¹ H N M R (400 MHz, クロロホルム - d) δ 9.13 (s , 1 H), 4.47 - 3.99 (m , 4 H), 3.58 (dt , J = 14.7, 7.3 Hz , 1 H), 1.47 (s , 9 H)

【0492】

中間体 397C : tert - プチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート
 【化 2 0 7】



【0493】

2 ドラムのバイアルにおいて、tert - プチル 3 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (155 mg, 0.660 ミリモル) および 1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (119 mg, 0.394 ミリモル) のジクロロエタン (3 mL) 中攪拌混合物をトリエチルアミン (0.219 mL, 1.574 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 75 °C で 75 分間攪拌し、その時点で L C M S によって反応は完了していると判断された。該混合物をジクロロメタン (1 mL) で希釈し、水で 2 回、pH 8 のアンモニア溶液で 1 回、そしてブライントで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、該残渣を 11 倍のカラム容量で 2 % ないし 10 % 勾配のメタノール / ジクロロメタンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、tert - プチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (135 mg, 69 % 収率) を無色の固体として得た。L C M S (E S +) は 501.1 (M + H)⁺ を検出する。

【0494】

実施例 397 :

tert - プチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3

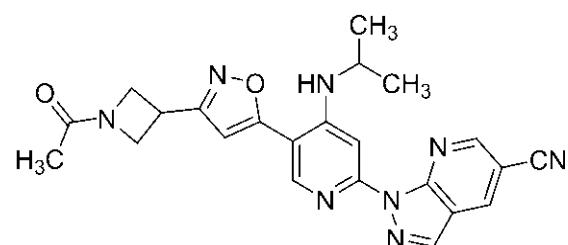
- イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (30 mg、0.060 ミリモル) のジクロロメタン / TFA (2 : 1) (3 mL) 中溶液を窒素雰囲気下で 30 分間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。その反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (10 mL) から 3 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その粗材料を次の条件：カラム：エックスプリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：15 分間にわたって 5 - 100% B とし、次に 100% B で 3 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて 1 - (5 - (3 - (アゼチジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (20 mg、71% 収率) を得た。LCMS (ES+) は 401.3 (M + H)⁺ を検出する。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.09 (s, 1H)、6.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、4.16 - 4.07 (m, 1H)、4.03 (t, J = 8.6 Hz, 1H)、3.97 - 3.91 (m, 1H)、3.90 - 3.81 (m, 1H)、3.70 - 3.63 (m, 1H)、1.87 (s, 3H)、1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

【 0 4 9 5 】

实施例 3 9 8

1 - (5 - (3 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化 2 0 8】



(398)

【 0 4 9 6 】

tert-ブチル 3-(5-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート(31mg、0.062ミリモル)のジクロロメタン/TFA(2:1)(3mL)中溶液を窒素雰囲気下で20分間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン(10mL)から3回濃縮し、残りのTFAを除去した。その残渣をジクロロメタン(1mL)に溶かし、TEA(0.043mL、0.310ミリモル)で、つづいて無水酢酸(6.43μl、0.068ミリモル)で処理した。反応混合物を窒素雰囲気下で20分間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。反応混合物をメタノール(2、3滴)で処理し、5分間攪拌し、残っているいずれの無水酢酸もクエンチさせ、次に該混合物を真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件:カラム:エックスブリッジ C18、19×200mm、5μm粒子;移動相A:5:95
アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;移動相B:95:5
アセトニトリル:水+10mM酢酸アンモニウム;勾配:20分間にわたって15-100%Bとし、ついで100%Bで3分間保持する;流速:20mL/分を用いて分取性LC/MSを介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて標記化合物(23mg、80%収率)を得た。LCMS(ES+)は443.1

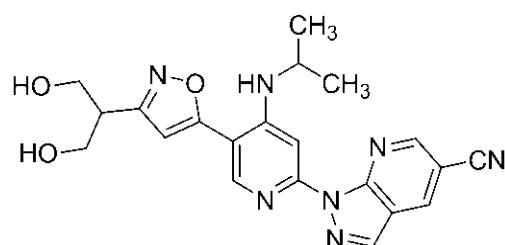
(M + H)⁺を検出する。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.37 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

【0497】

実施例399

1 - (5 - (3 - (1,3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化209】



(399)

【0498】

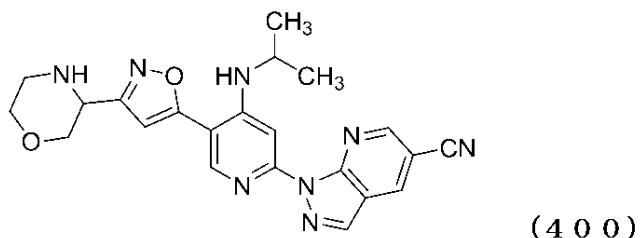
2ドラムのバイアルにおいて、N - ヒドロキシオキセタン - 3 - カルバミドイルクロリド (71 mg、0.314ミリモル)（上記の方法を用いてオキセタン - 3 - カルバルデヒドより調製）および1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (28 mg、0.093ミリモル) のジクロロエタン (1 mL) 中の攪拌混合物をTEA (0.09 mL、0.65ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を70℃で2時間攪拌し、その時点でLCMSによって反応は完了していると判断された。溶媒を窒素流で蒸発させ、その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm粒子；移動相A：5 : 95 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；移動相B：95 : 5 アセトニトリル：水 + 0.1% トリフルオロ酢酸；勾配：30分間にわたって15 - 55% Bとし、次に100% Bで5分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性LC/MSを介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて1 - (5 - (3 - (1,3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (12 mg、30% 収率)を得た。LCMS (ES+) は420.0 (M + H)⁺を検出する。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.06 (br s., 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (br s., 1H), 7.58 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (br s., 1H), 7.16 (br s., 1H), 6.30 - 6.14 (m, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 1H), 4.79 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.44 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 5.9 Hz, 6H)

【0499】

実施例400、異性体1 & 2

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (3 - (モルホリン - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル（異性体1および2）

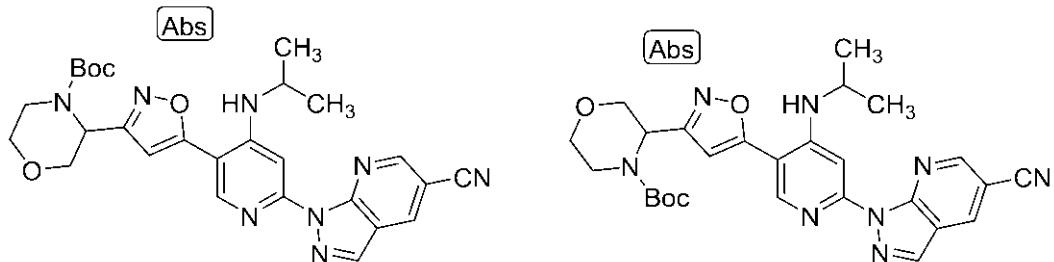
【化210】



【0500】

中間体400A（異性体1および2）：tert-ブチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート 10

【化211】



20

【0501】

2ドラムのバイアルにおいて、tert-ブチル 3 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (144 mg 、 0.54 ミリモル) (上記の方法を用いて tert-ブチル 3 - ホルミルモルホリン - 4 - カルボキシラートより調製) および 1 - (5 - エチニル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (98 mg 、 0.324 ミリモル) のクロロホルム (3 mL) 中の攪拌混合物を TEA (0.181 mL 、 1.3 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。該混合物をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、水で 2 回、そしてブラインで 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、該残渣を 1 % の、次に 1.5 % の、ついで 2 % のメタノール / ジクロロメタンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空中で濃縮し、tert-ブチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (85 mg 、 49 % 収率) を無色の固体として得た。LCMS (ES+) は 531.3 (M + H)+ を検出する。2つのエナンチオマーを下記に示される条件を用いてキラル HPLC に付して分割し、tert-ブチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (異性体 1) (38 mg 、 89 % 収率) を得、LCMS (ES+) は 531.3 (M + H)+ を検出し；tert-ブチル 3 - (5 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) モルホリン - 4 - カルボキシラート (異性体 2) (37 mg 、 87 % 収率) を得、LCMS (ES+) は 531.3 (M + H)+ を検出する。 30

【0502】

分取性条件：第 1 パス；分取用カラム：AD-H (3 × 25 cm 、 5 μm 、 # 1220 90) BPR 壓：100 バール；温度：35 °C；流速：150 mL / 分；移動相：CO₂ 50

/ MeOH + 0.1% NH₄OH (60/40)；検出器波長：254 nm；分離プログラム：単一注入；注入：分のサイクル時間で 2.5 mL；サンプル分取：6 mL の MeOH : DCM (2:1) 中に 78 mg、13 mg / mL

【0503】

実施例 400 (異性体 1) :

tert-ブチル 3-(5-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル)モルホリン-4-カルボキシラート (異性体 1) (37 mg, 0.070 ミリモル) のクロロホルム (1 mL) 中溶液を室温に冷却し、TFA (1 mL, 12.98 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタンから 2 回濃縮し、残りの TFA を除去した。その粗材料を次の条件：カラム：エックスブリッジ C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル：水 + 10 mM 酢酸アンモニウム；勾配：20 分間にわたって 15-55% B とし、次に 100% B で 5 分間保持する；流速：20 mL / 分を用いて分取性 LC / MS を介して精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を通して乾燥させて標記化合物 (24 mg, 0.06 ミリモル、76% 収率)を得た。LCMS (ES+) は 430.9 (M+H)⁺ を検出する。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1 H)、9.01 (s, 1 H)、8.65 (s, 1 H)、8.52 (s, 1 H)、7.43 (s, 1 H)、7.01 (s, 1 H)、6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1 H)、4.03 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1 H)、3.92 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1 H)、3.86 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1 H)、3.74 (d, J = 10.9 Hz, 1 H)、3.55 (t, J = 10.5 Hz, 1 H)、2.88 (br s., 2 H)、1.30 (d, J = 5.7 Hz, 6 H)

【0504】

実施例 400 (異性体 2) :

実施例 400 (異性体 2) は、実施例 400 (異性体 1) の調製について記載される方法を用い、tert-ブチル 3-(5-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-3-イル)モルホリン-4-カルボキシラート (異性体 2) から調製された。LCMS (ES+) は 431.1 (M+H)⁺ を検出する。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1 H)、9.01 (s, 1 H)、8.65 (s, 1 H)、8.52 (s, 1 H)、7.43 (s, 1 H)、7.02 (s, 1 H)、6.19 (d, J = 7.5 Hz, 1 H)、4.03 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1 H)、3.92 (dd, J = 10.9, 2.8 Hz, 1 H)、3.86 (dd, J = 13.0, 6.5 Hz, 1 H)、3.75 (d, J = 11.0 Hz, 1 H)、3.61-3.47 (m, 1 H)、3.46-3.36 (m, 1 H)、2.88 (d, J = 4.6 Hz, 2 H)、1.30 (d, J = 5.9 Hz, 6 H)

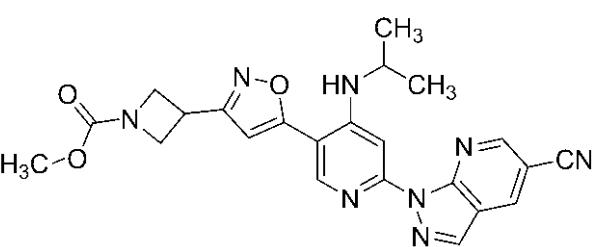
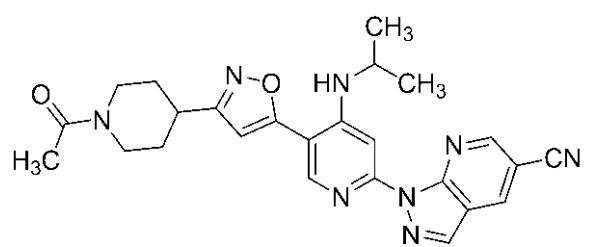
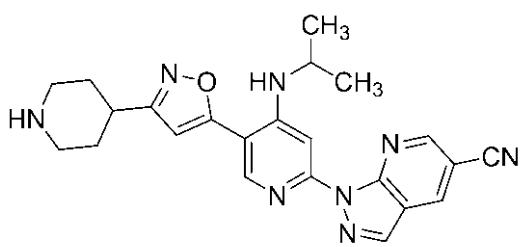
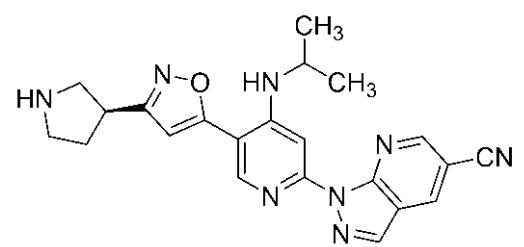
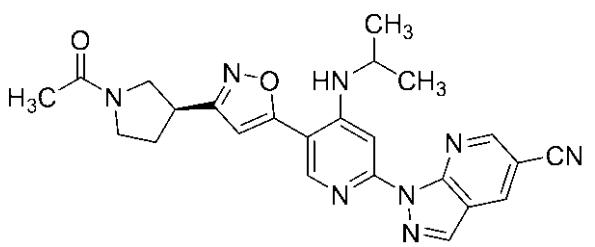
【0505】

表 22 に示される実施例は、実施例 397-400 について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0506】

表 22

【表 7 0】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
401		1.34	D	459
402		1.28	D	471.4
403		1.01	D	429.1
404		0.96	D	415.0
405		1.18	D	457.0

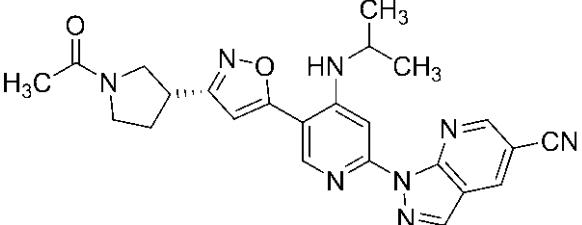
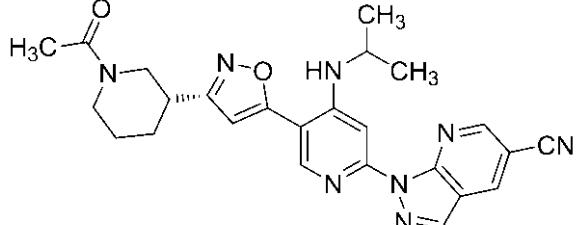
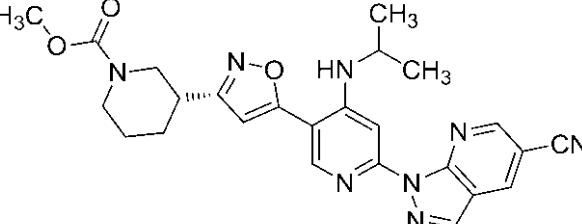
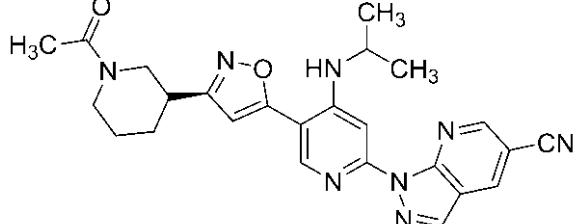
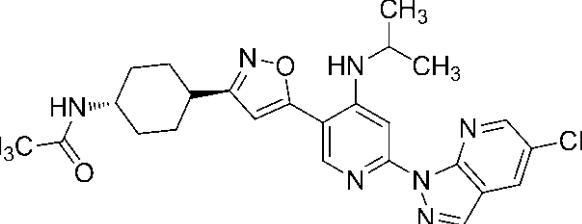
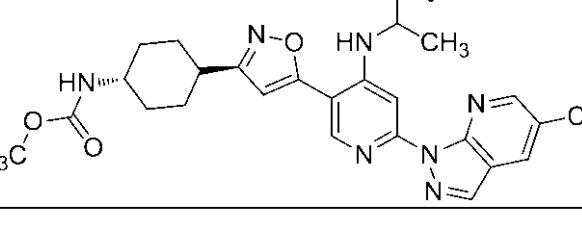
10

20

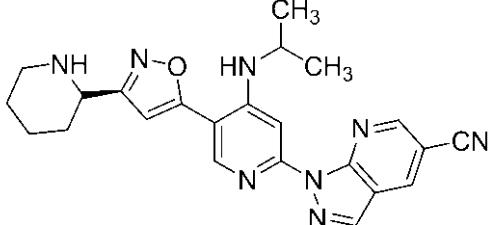
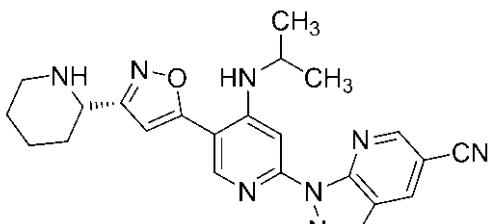
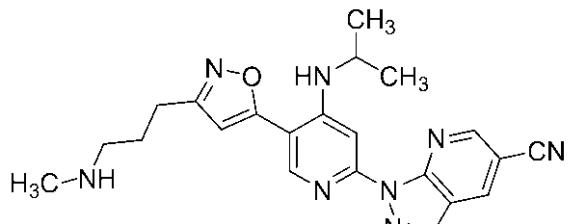
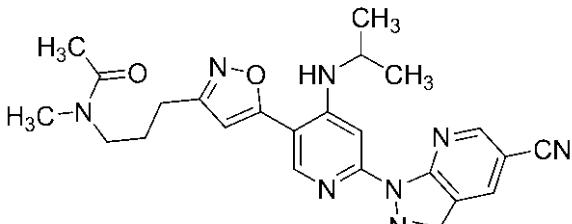
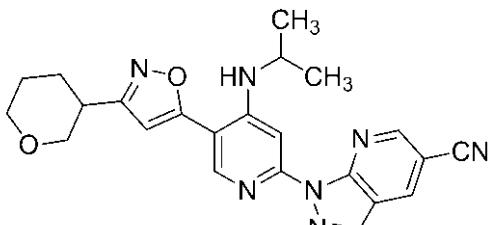
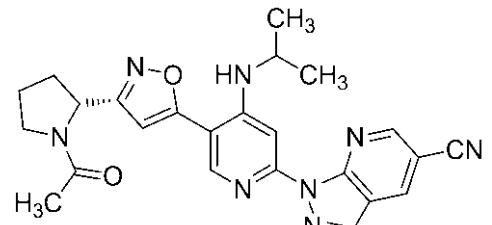
30

40

【表 7-1】

406		1.18	D	456.9
407		1.34	D	471.4
408		1.55	D	487.1
409		1.33	D	471.2
410		1.32	D	485.4
411		1.50	D	501.2

【表 7-2】

412		1.05	D	429.0
413		1.05	D	429.2
414		0.96	D	417.0
415		1.21	D	459.1
416		1.36	D	429.9
417		1.17	D	457.0

【表 7 3】

418		1.27	D	430.1
419		1.34	D	497.1
420		1.45	D	446.0
421		1.31	D	489.2
422		1.34	D	465.0
423		1.28	D	459.2

【表74】

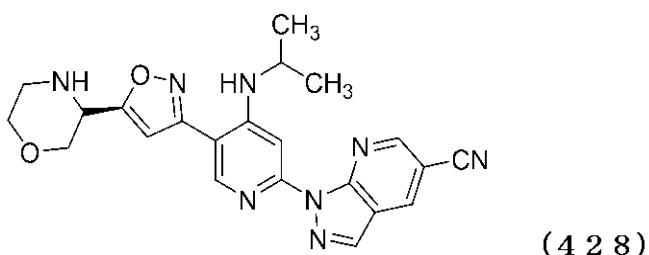
424		0.93	D	445.3
425		0.92	D	445.2
426		1.40	D	432.0
427		1.24	D	443.0

【0507】

実施例428

(S)-1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(5-(モルホリン-3-イル)イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

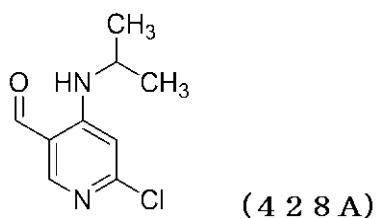
【化212】



【0508】

中間体428A：6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド

【化213】



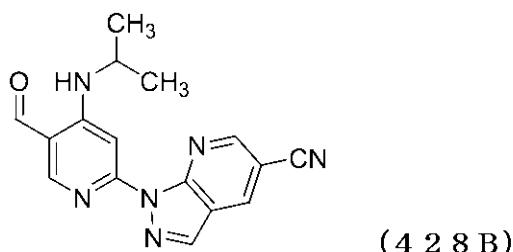
【0509】

(6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) メタノール (8 g、40ミリモル) の 0 ¹⁰ での DCM (10 mL) 中溶液に、デス - マーチン・ペルヨージナン (25.4 g、60ミリモル) を添加した。反応混合物を 12 時間攪拌した。反応混合物を石油エーテルで希釈し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを 15 % 酢酸エチル / 石油エーテルで徹底的に洗浄し、濾液を合わせ、10 % NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0 - 15 % 酢酸エチル / 石油エーテルを用いて精製し、6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチンアルデヒド (7.2 g、91 % 収率) を淡黄色のシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 0.76 Hz, 1 H)、8.34 - 8.53 (m, 2 H)、6.90 (s, 1 H)、3.90 (td, J = 6.42 Hz, 1 H)、7.93 Hz, 1 H)、1.08 - 1.27 (m, 6 H)；LCMS : m/z 199 (M + H) ²⁰

【0510】

中間体 428B : 1 - (5 - ホルミル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化214】



【0511】

6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチンアルデヒド (2.2 g、11.1ミリモル) および 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.60 g、11.1ミリモル) の 35 mL の圧力管中でのジオキサン (12 mL) 中溶液に、キサントホス (1.28 g、2.22ミリモル)、塩化リチウム (0.47 g、11.1ミリモル)、塩化亜鉛 (0.30 g、2.22ミリモル) および K₂CO₃ (4.6 g、33ミリモル) を添加した。該混合物を 10 分間にわたる脱気処理に付し、つづいて Pd₂(dba)₃ (1.01 g、1.1ミリモル) を添加し、さらに 5 分間再び脱気処理に付した。圧力管を閉め、110 ⁴⁰ で 16 時間加熱した。反応混合物を濾過し、暗色の残渣になるまで濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0 - 2 % メタノール / CHCl₃ を用いて精製し、1 - (5 - ホルミル - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (700 mg、21 % 収率) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1 H)、8.99 - 9.15 (m, 2 H)、8.69 (s, 2 H)、8.59 (br s, 1 H)、7.49 (s, 1 H)、3.80 - 4.05 (m, 1 H)、1.30 (d, J = 6.42 Hz, 6 H)；LCMS m/z 307.2 (M + H) ⁴⁰

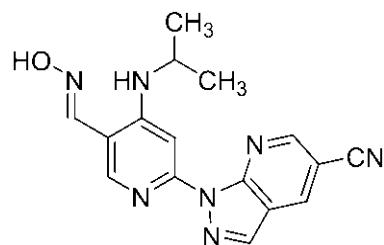
【0512】

中間体 428B : (E) - 1 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - 4 - (イソプロ

⁵⁰

ピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化215】



(428B)

10

【0513】

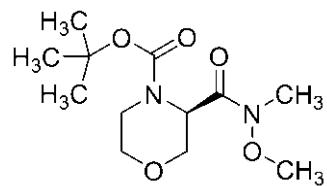
1-(5-ホルミル-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(700mg、2.29ミリモル)のエタノール(10mL)中攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(191mg、2.74ミリモル)およびピリジン(0.554mL、6.86ミリモル)を添加した。該混合物を12時間攪拌し、次に濾過し、真空下で乾燥させて(E)-1-(5-((ヒドロキシミノ)メチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(300mg、41%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) δ 11.40(s, 1H)、8.96-9.10(m, 2H)、8.61-8.76(m, 1H)、8.38(s, 1H)、8.27(s, 1H)、7.93(d, J=7.2Hz, 1H)、7.32(s, 1H)、3.86(dd, J=6.6、12.7Hz, 1H)、1.18-1.38(m, 6H)；LCMS m/z 322(M+H)

20

【0514】

中間体428C: tert-ブチル (R)-3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボキシラート

【化216】



(428C)

30

【0515】

4-booc-3(R)-モルホリンカルボン酸(2.0g、8.65ミリモル)のDCM(30mL)中の攪拌懸濁液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(2.53g、2.6ミリモル)を添加した。該混合物を5分間攪拌し、次に無水プロピルホスホン酸(11.01g、17.3ミリモル)を0°で5分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温に到達させ、16時間攪拌した。NaHCO₃溶液を添加することで反応物をクエンチさせ、有機層を分離した。水層をDCM(2×50mL)でさらに抽出させ、有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、40%酢酸エチル/石油エーテルを用いて精製し、(R)-tert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボキシラート(1.3g、52%収率)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃-d) δ 4.76(br s, 1H)、4.27(d, J=10.95Hz, 1H)、3.91(m, 1H)、3.59-3.83(m, 6H)、3.41-3.59(m, 1H)、3.22(s, 3H)、1.48(s, 9H)

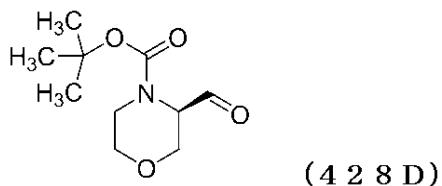
40

【0516】

中間体428D: tert-ブチル (R)-3-ホルミルモルホリン-4-カルボキシラート

50

【化217】

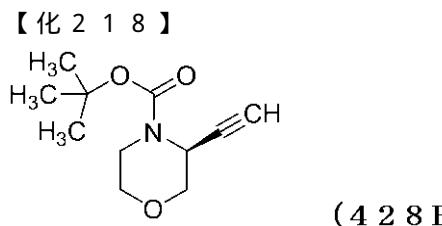


【0517】

(R)-tert-ブチル 3-(メトキシ(メチル)カルバモイル)モルホリン-4-カルボキシラート(1.3 g、4.74ミリモル)の乾燥THF(30 mL)中攪拌溶液に、LiAlH₄(4.74 mL、4.74ミリモル)溶液を-10°で10分間にわたって滴下して加え、その同じ温度で30分間攪拌した。Na₂SO₄飽和溶液を0°で添加することで反応物をクエンチさせ、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮した。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、20%酢酸エチル/石油エーテルを用いて精製し、(R)-tert-ブチル 3-ホルミルモルホリン-4-カルボキシラート(320 mg、31%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.66(br s, 1 H)、4.21-4.57(m, 2 H)、3.59-3.99(m, 3 H)、3.37-3.59(m, 2 H)、3.00-3.31(m, 1 H)、1.47(br s, 9 H)

【0518】

中間体428E: tert-ブチル (S)-3-エチニルモルホリン-4-カルボキシラート



【化218】

(R)-tert-ブチル 3-ホルミルモルホリン-4-カルボキシラート(250 mg、1.16ミリモル)、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート(335 mg、1.74ミリモル)のメタノール(15 mL)中攪拌溶液に、K₂CO₃(642 mg、4.65ミリモル)を添加した。該混合物を16時間攪拌し、ついで濃縮した。その残渣を水で希釈し、酢酸エチル(2 × 10 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムに付し、10%酢酸エチル/石油エーテルを用いて精製し、(S)-tert-ブチル 3-エチニルモルホリン-4-カルボキシラート(98 mg、40%収率)を得た。¹H NMR(300 MHz、CDCl₃-d) δ 4.76(br s, 1 H)、3.87-4.01(m, 2 H)、3.68-3.80(m, 1 H)、3.62(dd, J = 3.0, 1.13 Hz, 1 H)、3.41-3.55(m, 1 H)、3.19-3.41(m, 1 H)、2.32(d, J = 2.3 Hz, 1 H)、1.46-1.55(m, 9 H)

【0520】

実施例428:

(E)-1-(5-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(100 mg、0.31ミリモル)および(S)-tert-ブチル 3-エチニルモルホリン-4-カルボキシラート(72 mg、0.34ミリモル)のTHF(3 mL)中の攪拌懸濁液に、ビス(トリ-n-ブチルスズ)オキシド(0.4 mL、0.78ミリモル)を室温で滴下して加え、5分間攪拌した。この透明な溶液を0°に冷却し、NBS(166 mg、0.93ミリモル)を滴下して加え、つづいて(S)-tert-ブチル 3-エチニルモルホリン-4-カルボキシラート(72.3 mg、0.342ミリモル)を添加した。反応混

合物をセライト床を通して濾過し、酢酸エチル(10 mL)で徹底的に洗浄した。濾液を濃縮し、粗(R)-tert-ブチル 3-(3-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)イソキサゾール-5-イル)モルホリン-4-カルボキシラート(180 mg)を得、それをDCM(15 mL)に懸濁させ、TFA(1.1 mL、14.1ミリモル)で処理した。3時間攪拌した後、該反応混合物を濃縮し、その残渣を分取性HPLCに付して精製し、(R)-1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(モルホリン-3-イル)イソキサゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(2.3 mg、1.7%収率)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.98-9.11(m, 2H)、8.77(s, 1H)、8.60-8.71(m, 1H)、7.62(d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.45(s, 1H)、7.22-7.32(m, 1H)、4.17-4.30(m, 1H)、3.85-4.02(m, 1H)、3.08-3.21(m, 1H)、2.76-2.93(m, 1H)、1.98-2.14(m, 1H)、1.79-1.93(m, 1H)、1.63-1.77(m, 1H)、1.45-1.62(m, 2H)、1.26-1.39(m, 6H); LCMS m/z 431.1(M+H)

【0521】

表23に示される実施例は、実施例428について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【0522】

表23

【表75】

Ex No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
429		1.64	F	432.2
430		1.13	F	415.2

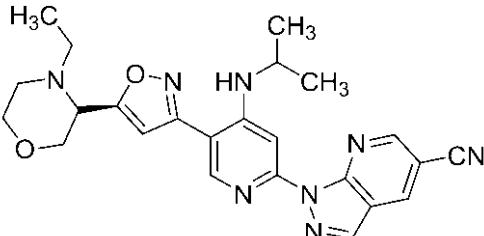
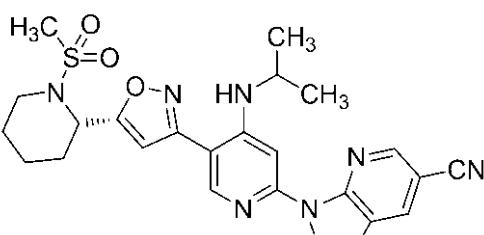
10

20

30

40

【表 7 6】

431		1.11	F	459.3
432		1.78	F	507

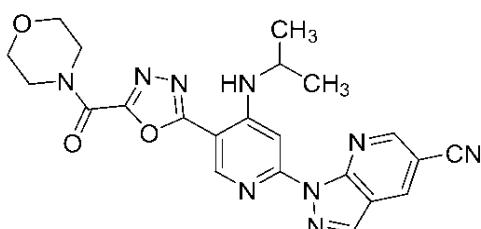
【0523】

実施例 433

20

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化219】



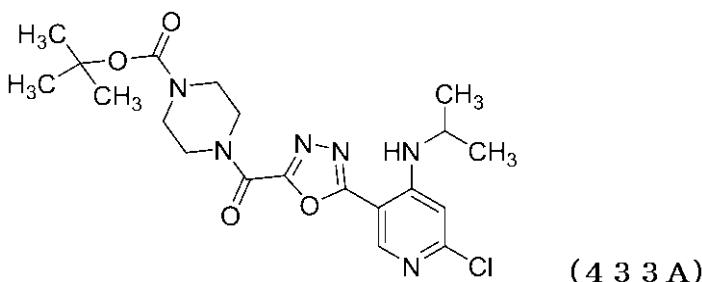
(433)

30

【0524】

中間体 433A : tert - ブチル 4 - (5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化220】



(433A)

40

【0525】

メチル 5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - カルボキシラート (0.2 g、0.67 ミリモル) のメタノール (1.5 mL) 中溶液に、tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシラート (0.25 g、1.35 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 75 ℃ で 6 時間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5

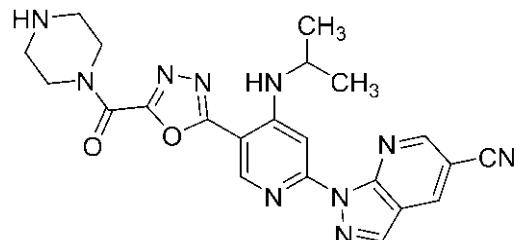
50

0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) に付して精製し、tert - ブチル 4 - (5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを無色の粘着性の高い液体として得た。LCMS m/z 451.2 (M + H)

【0526】

中間体 433B : 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化221】



(433B)

10

【0527】

15 mL の圧力管中の tert - ブチル 4 - (5 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (0.1 g、0.22 ミリモル) に、1,4 - ジオキサン (10 mL)、1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (0.032 g、0.22 ミリモル)、キサントホス (0.051 g、0.09 ミリモル)、および炭酸セシウム (0.289 g、0.89 ミリモル) を添加した。該混合物を 10 分間にわたる窒素気体の通気を介して脱気処理に付し、ついで Pd₂(dba)₃ (0.081 g、0.09 ミリモル) を添加した。該混合物を再び脱気処理に付し、ついで密封し、115 °C で 16 時間加熱した。冷却後、該反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (4 % メタノール / クロロホルム) に付して精製し、tert - ブチル 4 - (5 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを淡黄色の固体として得た。その固体材料を DCM (10 mL) に溶かし、TFA (5 mL) で処理した。3 時間攪拌した後、該反応混合物を濃縮し、クロロホルム (10 mL) と共に蒸発させて粗化合物を得、それを分取性 HPLC に付して精製し、1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (7 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、3.94 - 4.10 (m, 1H)、3.49 - 3.79 (m, 4H)、2.03 (dd, J = 7.5, 15.1 Hz, 4H)、1.38 (d, J = 6.5 Hz, 6H)；LCMS m/z 459.2 (M + H)

20

30

30

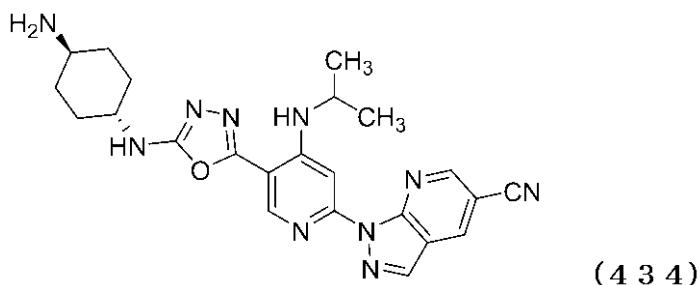
40

【0528】

実施例 434

1 - (5 - (5 - ((1R,4R) - 4 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【化222】



【0529】

tert - ブチル ((1R,4R) - 4 - ((5 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシリル) カルバマート (0.1 g、0.179ミリモル) を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶かし、TFA (0.041 mL、0.537ミリモル) を添加した。反応物を3時間攪拌し、次に濃縮してクロロホルムとの共沸蒸留に4回供し、1 - (5 - ((1R,4R) - 4 - アミノシクロヘキシリル) アミノ) - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.3 mg、2% 収率)を得た。HPLC r t 1.46分、条件E；LCMS 459.2 (M + H)

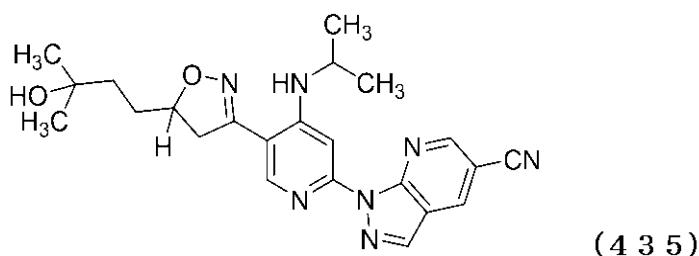
10

【0530】

実施例435

1 - (5 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4,5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (エナンチオマー1および2)

【化223】



20

【0531】

1 - (5 - ((ヒドロキシイミノ)メチル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (100 mg、0.31ミリモル) の THF (2 mL) 中攪拌懸濁液に、ビス(トリ-n-ブチルズズ)オキシド (371 mg、0.62ミリモル) を添加した。該混合物を5分間攪拌し、NBS (166 mg、0.93ミリモル) を、つづいて2 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - オール (107 mg、0.93ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取性HPLCに付して精製し、ラセミ体1 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4,5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (60 mg)を得た。そのエナンチオマーを分取性キラルSFCを介して分離し、エナンチオマー1 : 1 - (5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) - 4,5 - ジヒドロイソキサゾール - 3 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (10 mg、6.4% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (dd, J = 2.0, 11.6 Hz, 2H)、8.65 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、7.37 (s, 1H)、4.64

30

40

50

(m, 1 H)、4.20 (s, 1 H)、3.88 (m, 1 H)、3.67 (dd, J = 10.3, 16.8 Hz, 1 H)、3.25 (d, J = 8.5 Hz, 1 H)、1.60 - 1.79 (m, 2 H)、1.38 - 1.57 (m, 2 H)、1.22 - 1.33 (m, 6 H)、1.10 (s, 6 H); LCMS m/z 434 (M + H)

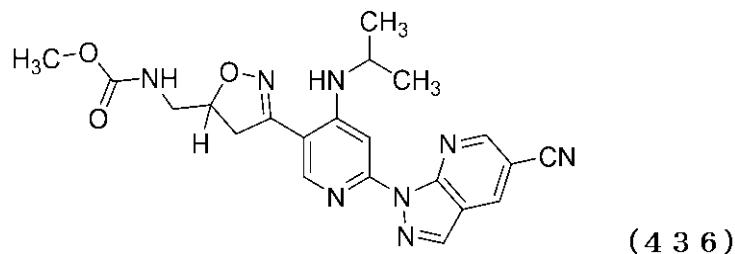
【0532】

実施例436

メチル (3-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル)カルバマート

【化224】

10

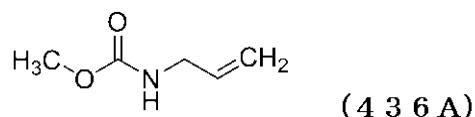


【0533】

中間体436A：アリルカルバミン酸メチル

【化225】

20



【0534】

プロパ-2-エン-1-アミン (0.5 g、8.8ミリモル) のDCM (20 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (4.6 mL、26.3ミリモル) を、つづいてメチルカルボノクロリダート (0.83 g、8.8ミリモル) を0で添加した。攪拌を室温で1時間続け、ついで該反応混合物を蒸発乾固させ、DCMと水との間で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮してアリルカルバミン酸メチル (0.4 g、40%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 (br s, 1 H)、5.63 - 5.90 (m, 1 H)、4.93 - 5.21 (m, 2 H)、3.58 - 3.63 (m, 2 H)、3.53 (s, 3 H)

30

【0535】

実施例436：

(E)-1-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル (5.0 mg、0.16ミリモル) のTHF (12 mL) 中攪拌溶液に、ビス(トリ-n-ブチルスズ)オキシド (1.39 mg、0.23ミリモル) を0で添加した。攪拌を5分間行った後、NBS (8.3 mg、0.47ミリモル) およびアリルカルバミン酸メチル (1.79 mg、0.16ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で14時間攪拌した。粗化合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。この材料を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%メタノール/クロロホルムを用いて精製し、所望の化合物をエナンチオマーの混合物として得、それを分取性HPLCに付して再び精製し、純度を高めた。SFCによるキラル分離に供し、所望のエナンチオマーであるメチル (3-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル)カルバマート (2.9 mg、4.2%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1 H)、8.6

40

50

6 (s , 1 H) 、 8 . 3 2 (s , 1 H) 、 7 . 8 3 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 3 8 (m , 2 H) 、 4 . 7 6 - 4 . 6 8 (m , 2 H) 、 3 . 9 0 (d t , J = 1 2 . 8 、 6 . 7 H z , 2 H) 、 3 . 6 7 (d d , J = 1 6 . 6 、 1 0 . 5 H z , 2 H) 、 3 . 5 6 (s , 2 H) 、 3 . 2 3 (d , J = 4 . 0 H z , 2 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 2 1 (m , 6 H) ; LCMS m / z 4 9 4 . 4 (M + H)

【 0 5 3 6 】

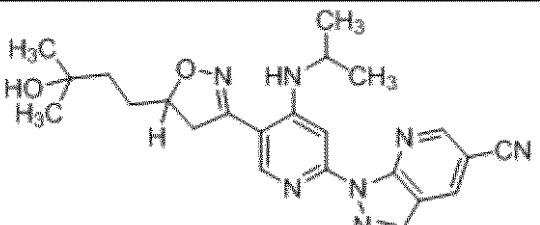
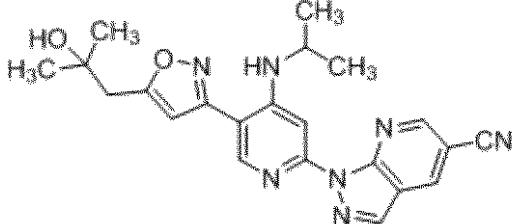
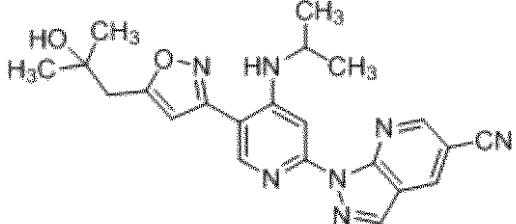
表 2 4 に示される実施例は、実施例 4 3 5 - 4 3 6 について概説される方法を用い、適切な出発材料を使用して調製された。

【 0 5 3 7 】

表 2 4

10

【 表 7 7 】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
437	 ラセミ体	1.56	F	434.2
438	 エナンチオマー 1	8.09	B	420.2
439	 エナンチオマー 2	8.07	B	420.2

【表78】

440		6.55	A	420.2	10
441		6.55	A	420.2	
442		7.26	A	456.2	20
443		7.26	A	456.2	30

【0538】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の薬理学的特性は多数の生物学的アッセイにより確認され得る。下記の典型例としての生物学的アッセイを本発明の化合物で実施した。

【0539】

I R A K 4 阻害アッセイ

該アッセイはU字底384ウェルプレートにて行われた。最終アッセイ容量は30 μLであり、アッセイ緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.2)、10 mM MgCl₂、0.015% Brij 35および4 mM DTT)中に15 μLの酵素と基質(蛍光ペプチドおよびATP)および試験化合物を添加して調製された。反応はIRAK4と基質および試験化合物とを合わせることで開始された。該反応混合物を室温で60分間インキュベートし、45 μLの35 mM EDTAを各サンプルに添加することで反応を終わらせた。その反応混合物をキャリパー(Caliper) LABCHIP(登録商標)3000(Caliper, Hopkinton, MA)で蛍光基質とリン酸化生成物の電気泳動分離により分析した。阻害データは、100%阻害としての酵素不含の対照反応と、0%阻害としてのビヒクルのみの反応とを比較することにより判断された。該アッセイにおける試剤の最終濃度は、ATP、500 μM; FL-IPTSPITTTYFFFKKKペプチド、1.5 μM; IRAK4、0.6 nM; およびDMSO、1.6%である。

【0540】

Caco - 2 透過性アッセイ

アッセイの13～27日前、Caco - 2細胞を、24ウェルのトランズウェルプレートにて 1.45×10^5 細胞/ cm^2 の密度で、ウェル当たり約 4.8×10^4 細胞でコラーゲン被覆のポリカーボネートフィルター膜に播種した。細胞を10%ウシ胎児血清、10 mM HEPES、1%非必須アミノ酸、2 mM L-グルタミン、100 U/mLペニシリン-G、および $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシンを補足したD MEMからなる培地にて成長させた。その培地を3日毎に取り換え、細胞を37度95%相対湿度および5%CO₂の環境に維持した。アッセイの直前に、細胞を密着結合形成について評価した。試験化合物を100%DMSOに10 mMまで溶解させ、アッセイ緩衝液中にて3 μMに希釈した。透過性実験は、200 μLのアッセイ緩衝液+/-化合物を、24ウェルのトランズウェル低結合クラスタープレートの先端トランズウェルコンパートメントに、そして600 μLアッセイ緩衝液+/-化合物を側底コンパートメントに添加することで開始された。先端から側底(AからB)への透過性(吸収方向性(absorptive direction))について、化合物含有の緩衝液を先端コンパートメント(ドナーウェル)に入れ、一方で緩衝液だけを対応する側底コンパートメント(レシーバーウェル)に入れた。側底から先端(BからA)の透過性(分泌方向性(secretive direction))について、化合物含有の緩衝液を側底コンパートメント(ドナーウェル)に入れ、その一方で緩衝液だけを対応する先端コンパートメント(レシーバーウェル)に入れた。次にトランズウェルを緩やかに攪拌しながら37度95%相対湿度および5%CO₂の環境にて2時間インキュベートした。インキュベーションの後、各先端および側底コンパートメントから100 μLを取り出し、内部標体としてウェル当たり100 μLの250 nMのプロプラノロール、250 nMのジクロフェナク、および500 nMのトルブタミドを含有するアセトニトリルで予め負荷された、96ウェルの低結合プレートに移した。サンプルをその後でLC-MS/MSにより分析し、化合物の濃度を測定した。

【0541】

IRAK4全血アッセイ

抗凝血性ACD-Aを含有するヒト全血を384ウェルプレートに入れ(25 μL/ウェル)、化合物と共に5%CO₂インキュベーター中にて37度60分間インキュベートした。5%CO₂インキュベーター中にて25 μL RPMI(Gibco)中TLR2アゴニスト、10 μg/mLの最終濃度のリポタイコ酸(Invivogen, San Diego, CA)でその血液を5時間刺激した。インキュベーションの終わりに、プレートを2300 rpmで5分間遠心分離に付した。上澄みを採取し、フローサイトメトリービーズアッセイ(BD Biosciences, San Jose, CA)によりIL-6レベルを分析した。

【0542】

PBMC TLR2誘発性IL-6アッセイ

末梢血単核細胞(PBMC)を抗凝血性EDTA(2.5 mM)含有のヒト血液からFicoll勾配において遠心分離操作により単離した。PBMC(250000細胞/ウェル)を、5%CO₂インキュベーター中37度30分間、アッセイ培地(10%熱不活化FCSを含むRPMI)にて化合物と共に培養した。化合物で前処理した後、細胞を5時間、10 μg/mLのリポタイコ酸(Invivogen, San Diego, CA)、TLR2アゴニストで刺激した。培養の終わりに、プレートを1800 rpmで10分間遠心分離に付し、細胞をペレット状にした。上澄みを採取し、ELISA(BD Biosciences, San Jose, CA)によりIL-6レベルを分析した。

【0543】

下記の表に、IRAK4阻害アッセイ、IRAK4全血アッセイ、およびCaco - 2透過性アッセイにて測定した、本発明の次の実施例についてのIRAK4 IC₅₀値、全血EC₅₀値、およびCaco - 2透過値を列挙する。本発明の化合物は、次の実施例にて実証されるように、0.6 μMより低いIRAK IC₅₀阻害値を示した。

【0544】

IRAK阻害データ

【表79】

実施例 No.	IRAK4 IC_{50} (μM)	全血 EC_{50} (μM)	Caco-2 透過値 (nm/s)
1	0.007	0.83	-
2	0.001	10.00	-
3	0.002	0.56	330
4	0.003	2.53	<15
5	0.003	2.13	-
6	0.005	1.45	17
7	0.007	4.12	39
8	0.007	-	-
9	0.003	-	-
10	0.003	0.40	55
11	0.011	1.95	28
12	0.004	0.31	234
13	0.003	0.27	229
14	0.003	0.49	41
15	0.007	-	-
16	0.005	0.85	140
17	0.005	1.97	-
18	0.017	-	-
19	0.001	-	-
20	0.007	20.00	-
21	0.004	0.32	42

10

20

30

40

【表 8 0】

22	0.004	0.49	-
23	0.096	-	-
24	0.003	-	-
25	0.002	0.80	49
26	0.027	-	-
27	0.016	-	-
28	0.006	1.91	-
29	0.004	0.38	<15
30	0.004	0.16	225
31	0.007	1.97	159
32	0.005	0.37	162
33	0.003	3.72	167
34	0.004	0.66	481
35	0.003	0.46	237
36	0.011	-	-
37	0.005	0.16	339
38	0.010	-	-
39	0.014	4.30	-
40	0.003	-	278
41	0.004	0.32	278
42	0.005	-	57
43	0.006	-	-
44	0.007	0.63	-
45	0.008	-	-

10

20

30

40

【表 8 1】

46	0.014	0.49	-
47	0.016	-	-
48	0.004	0.92	300
49	0.004	0.58	288
50	0.005	-	-
51	0.003	-	-
52	0.003	0.43	34
53	0.002	0.10	267
54	0.009	1.18	408
55	0.008	-	-
56	0.003	0.18	72
57	0.003	0.61	-
58	0.093	-	-
59	0.005	-	200
60	0.002	0.25	119
61	0.007		
62	0.004	0.14	321
63	0.014	0.90	78
64	0.005	-	148
65	0.009	0.42	
66	0.016	-	59
67	0.032	-	-
68	0.014	-	-
69	0.010	1.37	-

10

20

30

40

【表 8 2】

70	0.005	3.96	-
71	0.040	-	-
72	0.052	-	-
73	0.005	0.50	-
74	0.007	-	-
75	0.004	0.39	16
76	0.007	-	-
77	0.021	-	-
78	0.043	-	-
79	0.026	-	-
80	0.003	0.59	-
81	0.004	1.54	-
82	0.005	1.66	-
83	0.005	0.86	-
84	0.005	0.53	-
85	0.005	0.31	69
86	0.018	1.77	-
87	0.009	4.53	-
88	0.005	1.29	71
89	0.007	0.93	-
90	0.004	0.17	101
91	0.005	1.92	-
92	0.011	1.12	124
93	0.010	0.28	115

10

20

30

40

【表 8 3】

94	0.021	-	-
95	0.016	-	-
96	0.007	5.56	57
97	0.008	1.44	<15
98	0.002	-	-
99	0.008	3.37	-
100	0.235	-	-
101	0.005	-	-
102	0.004	1.11	<15
103	0.172	-	-
104	0.399	-	-
105	0.055	-	-
106	0.321	-	-
107	0.015	-	-
108	0.035	-	-
109	0.217	-	-
110	0.075	-	-
111	0.013	-	-
112	0.076	-	-
113	0.013	1.86	-
114	0.003	0.87	-
115	0.033	-	-
116	0.003	0.21	-
117	0.004	1.19	101

10

20

30

40

【表 8 4】

118	0.003	1.09	-
119	0.002	0.43	50
120	0.001	0.20	74
121	0.006	1.74	-
122	0.006	0.59	322
123	0.005	0.24	244
124	0.002	0.29	29
125	0.003	1.76	-
126	0.004	0.39	-
127	0.010	2.95	-
128	0.001	0.34	50
129	0.007	0.83	-
130	0.005	10.71	-
131	0.012	1.08	-
132	0.051	-	-
133	0.010	0.98	-
134	0.006	0.55	-
135	0.004	1.19	-
136	0.027	-	-
137	0.008	1.69	-
138	0.025	-	-
139	0.004	1.09	-
140	0.003	0.36	<15
141	0.008	0.96	-

10

20

30

40

【表 8 5】

142	0.005	0.56	-
143	0.008	0.97	-
144	0.004	0.49	-
145	0.004	0.74	-
146	0.003	1.09	-
147	0.005	1.06	-
148	0.005	1.90	-
149	0.002	0.73	-
150	0.002	0.45	91
151	0.002	1.61	-
152	0.004	0.75	158
153	0.002	0.27	179
154	0.004	0.15	<15
155	0.006	-	-
156	0.003	0.66	-
157	0.006	0.28	<15
158	0.002	0.52	-
159	0.004	0.13	<15
160	0.001	0.29	18
161	0.002	0.25	35
162	0.004	0.44	171
163	0.002	0.60	195
164	0.008	0.60	-
165	0.025	-	-

10

20

30

40

【表 8 6】

166	0.006	0.11	361
167	0.007	1.03	-
168	0.024	-	-
169	0.017	2.14	-
170	0.002	0.43	45
171	0.006	1.16	-
172	0.018	0.95	-
173	0.026	-	-
174	0.017	-	-
175	0.035	-	-
176	0.013	2.10	-
177	0.013	-	<15
178	0.006	0.53	<15
179	0.007	0.68	18
180	0.011	2.14	32
181	0.007	0.40	<15
182	0.005	0.75	-
183	0.010	0.52	-
184	0.020	-	-
185	0.008	1.04	-
186	0.016	1.78	-
187	0.302	-	-
188	0.018	0.11	<15
189	0.027	-	-

10

20

30

40

【表 8 7】

190	0.026	-	-
191	0.016	0.39	<15
192	0.003	0.15	<15
193	0.004	-	-
194	0.006	0.62	-
195	0.002	0.45	<15
196	0.004	1.21	47
197	0.003	0.17	<15
199	0.004	0.55	-
200	0.005	-	-
201	0.004	-	-
202	0.005	0.95	-
203	0.004	0.72	<15
204	0.006	0.71	-
205	0.005	-	-
206	0.003	1.90	20
207	0.006	1.33	<15
208	0.006	1.51	26
209	0.002	0.49	24
210	0.002	0.51	43
211	0.002	0.29	32
212	0.003	1.40	-
213	0.005	1.75	193
214	0.007	0.92	136

10

20

30

40

【表 8 8】

215	0.008	1.31	104
216	0.002	1.65	73
217	0.006	-	-
218	0.009	2.09	125
219	0.010	1.48	318
220	0.105	-	-
221	0.012	2.21	-
222	0.063	-	-
223	0.022	-	-
224	0.087	-	-
225	0.017	5.59	-
226	0.016	1.48	-
227	0.029	-	-
228	0.019	-	-
229	0.010	0.59	-
230	0.027	-	-
231	0.021	-	-
232	0.022	-	-
233	0.004	0.53	-
234	0.016	0.44	-
235	0.030	-	-
236	0.011	0.99	-
237	0.037	-	-
238	0.036	-	-

10

20

30

40

【表 8 9】

239	0.034	-	-
240	0.003	0.74	57
241	0.035	-	-
242	0.047	-	-
243	0.062	-	-
244	0.061	-	-
245	0.334	-	-
246	0.336	-	-
247	0.202	-	-
248	0.066	-	-
249	0.047	-	-
250	0.196	-	-
251	0.039	-	-
252	0.119	-	-
253	0.065	-	-
254	0.190	-	-
255	0.039	-	-
256	0.014	0.60	-
257	0.020	-	-
258	0.052	-	-
259	0.153	-	-
260	0.146	-	-
261	0.029	-	-
262	0.288	-	-

10

20

30

40

【表 90】

263	0.015	0.33	78
264	0.008	0.33	225
265	0.005	0.41	-
266	0.014	0.52	-
267	0.083	-	-
268	0.038	-	-
269	0.004	0.39	38
270	0.006	1.17	372
271	0.108	-	-
272	0.529	-	-
273	0.078	-	-
274	0.023	-	-
275	0.030	-	-
276	0.017	-	-
277	0.087	-	-
278	0.015	-	237
279	0.017	-	-
280	0.003	0.23	276
281	0.007	0.38	-
282	0.013	2.26	-
283	0.007	1.28	-
284	0.085	-	-
285	0.017	6.40	-
286	0.157	-	-

10

20

30

40

【表 9 1】

287	0.034	-	-
288	0.020	-	-
289	0.006	0.20	474
290	0.025	-	-
291	0.014	0.85	-
292	0.029	-	-
293	0.028	-	-
294	0.004	1.71	-
295	0.048	-	-
296	0.011	0.24	44
297	0.028	-	-
298	0.194	-	-
299	0.044	-	-
300	0.022	-	-
301	0.022	-	-
302	0.029	-	-
303	0.016	1.18	-
304	0.115	-	-
305	0.010	0.55	-
306	0.056	-	-
307	0.003	0.58	-
308	0.080	-	-
309	0.304	-	-
310	0.108	-	-

10

20

30

40

【表 9 2】

311	0.006	0.12	64
312	0.213	-	-
313	0.115	-	-
314	0.093	-	-
315	0.005	1.78	-
316	0.244	-	-
317	0.060	-	-
318	0.025	0.79	108
319	0.002	0.92	-
320	0.003	0.93	-
321	0.018	0.57	-
322	0.039	-	-
323	0.006	1.31	-
324	0.018	3.41	-
325	0.016	0.99	-
326	0.028	-	-
327	0.003	0.20	74
328	0.026	-	-
329	0.034	-	-
330	0.298	-	-
331	0.010	2.56	92
332	0.009	2.05	-
333	0.014	4.70	-
334	0.002	0.07	<15

【表 9 3】

335	0.006	0.63	-
336	0.007	0.22	250
337	0.006	0.28	<15
338	0.006	0.38	179
339	0.005	0.39	<15
340	0.004	0.81	-
341	0.003	0.30	<15
342	0.002	1.12	-
343	0.003	0.52	-
344	0.003	0.65	-
345, ラセミ体	0.004	0.27	
345, 異性体 2	0.002	0.20	160
346	0.006	0.46	
347	0.002	0.43	97
348	0.013	0.17	410
349	0.003	0.27	186
350	0.006	0.28	64
351	0.004	0.37	306
352	0.020	0.46	
353	0.011	0.43	
354	0.014	0.15	360
355	0.007	0.24	487
356	0.003	0.27	<15
357	0.020	0.46	

【表 9 4】

358	0.005	0.43	172
359	0.011	0.22	<15
360	0.007	0.31	36
361	0.007	0.36	56
362	0.007	0.44	
363	0.006	0.33	156
364	0.003	0.25	45
365	0.003	0.41	<15
366	0.009	0.41	
367	0.009	0.23	36
368	0.003	0.18	32
369	0.007	0.27	67
370	0.009	0.28	25
371	0.001	0.13	<15
372	0.004	0.33	36
373	0.004	0.30	277
374	0.002	0.38	32
375	0.001	0.30	68
376	0.006	0.38	
377	0.007	0.24	<15
378	0.002	0.16	<15
379	0.005	0.14	<15
380	0.006	0.46	
381	0.002	0.25	

【表 9 5】

382	0.002	0.46	248
383	0.002	0.37	
384	0.002	0.25	131
385	0.003	0.49	
386	0.004	0.20	248
387	0.008	0.24	<15
388	0.006	0.26	
389	0.014	0.31	302
390	0.008	0.27	371
392	0.003	0.44	<15
393	0.002	0.33	106
394	0.002	0.25	91
395	0.001	0.29	94
396	0.002	0.10	267
397	0.005	0.46	
398	0.004	0.30	69
399	0.010	0.14	<15
400, 異性体 1	0.003	0.23	224
400, 異性体 2	0.006	0.27	530
401	0.004	0.38	280
402	0.002	0.25	192
403	0.004	0.23	<15
404	0.003	0.23	<15
405	0.004	0.26	125

【表 9 6】

406	0.003	0.47	163
407	0.001	0.29	250
408	0.002	0.49	
409	0.002	0.47	302
410	0.002	0.30	148
411	0.003	0.43	269
412	0.004	0.40	139
413	0.005	0.30	139
414	0.007	0.25	<15
415	0.003	0.26	183
416	0.002	0.48	
417	0.007	0.34	292
418	0.003	0.49	
419	0.002	0.43	199
420	0.006	0.35	438
421	0.003	0.20	322
422	0.003	0.48	317
423	0.002	0.16	394
424	0.010	0.18	<15
425	0.009	0.14	<15
426	0.001	0.34	
427	0.015	0.25	80
428	0.004	0.46	263
429	0.002	0.45	

【表 9 7】

430	0.007	0.47	
431	0.002	0.44	218
432	0.001	0.37	
433	0.011	0.20	17
434	0.004	0.33	
435, エナンチオマー 1	0.002	0.42	
435, エナンチオマー 2	0.002	0.48	264
436	0.002	0.29	319
437	0.002	0.21	
438	0.005	0.23	273
439	0.004	0.25	310
440	0.004	0.28	316
441	0.002	0.26	317
442	0.004	0.41	
443	0.002	0.39	141

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/444 (2006.01)	C 07D 487/04 144
A 61K 31/4545 (2006.01)	A 61K 31/437
A 61K 31/496 (2006.01)	A 61K 31/439
A 61K 31/519 (2006.01)	A 61K 31/444
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/4545
A 61P 1/04 (2006.01)	A 61K 31/496
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61K 31/519
A 61P 11/06 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61P 13/12 (2006.01)	A 61P 1/04
A 61P 17/00 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 17/06 (2006.01)	A 61P 11/06
A 61P 19/02 (2006.01)	A 61P 13/12
A 61P 19/06 (2006.01)	A 61P 17/00
A 61P 25/04 (2006.01)	A 61P 17/06
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 19/02
A 61P 37/02 (2006.01)	A 61P 19/06
A 61P 37/06 (2006.01)	A 61P 25/04 A 61P 29/00 A 61P 29/00 101 A 61P 37/02 A 61P 37/06

- (74)代理人 100162695
弁理士 釜平 双美
- (74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
- (72)発明者 ダニエル・エス・ガードナー
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョゼフ・ビー・サンテラ
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ベンカトラム・レディ・パイディ
インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ウー・ホン
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・ブイ・ダンシア
アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 サティーシュ・ケサバン・ナイル
インド560099カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、バイオコン・スペシャル・エコノミック・ゾーン、バイオコン・パーク、プロット・ナンバー2アンド3、シンジーン・インターナ

ショナル・リミテッド内

(72)発明者 ジョン・ハインズ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジュウ・シャオ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 山本 昌広

(56)参考文献 国際公開第2014/058685 (WO, A1)

特表2015-503620 (JP, A)

特表2015-503621 (JP, A)

特表2018-524331 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/00 - 471/22

C07D 487/00 - 487/22

A61K 31/00 - 31/80

A61P 1/00 - 43/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)