

(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 I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 471/18 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 6 C

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 E

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 471/18 C S P

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

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) 国際出願番号 PCT/US2016/038858
 (87) 国際公開番号 W02016/210034
 (87) 国際公開日 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
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

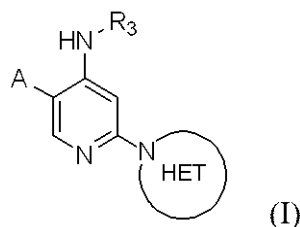
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアル置換のアミノピリジン化合物

(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
 ロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルはそのヘテロアリア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アルは 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 $-CH_2CHF_2$ 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、 $-(CH_2)_{1-3}NHR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH(OH)$ (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)、 $-CH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yC(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-CH_2C(O)O(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NR_yC(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR_yC(O)O(C_{1-2}$ アルキル)、 $-(CR_yR_y)_{1-5}OC(O)CH_2NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2(C_{1-3}$ 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ル) であるか；または

(ii) $-(CH_2)_{0-3}R_z$ 、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-ジオキサニル、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、 $-O(C_{1-4}$ 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)、 $-C(O)$ (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)、 $-NH(C_{1-4}$ 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、Cl、-CN、 $-NH_2$ および $-C(O)NH_2$ 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アルであり、ここで該ヘテロアリアルはそのヘテロアリア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アルは 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、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 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、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NHR}_y$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、または $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{フェニル})$ であるか；あるいは

(ii) $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_z$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_z$ 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、その各々が、F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $-\text{CH}(\text{フェニル})_2$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{デューテロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{シクロアルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、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；

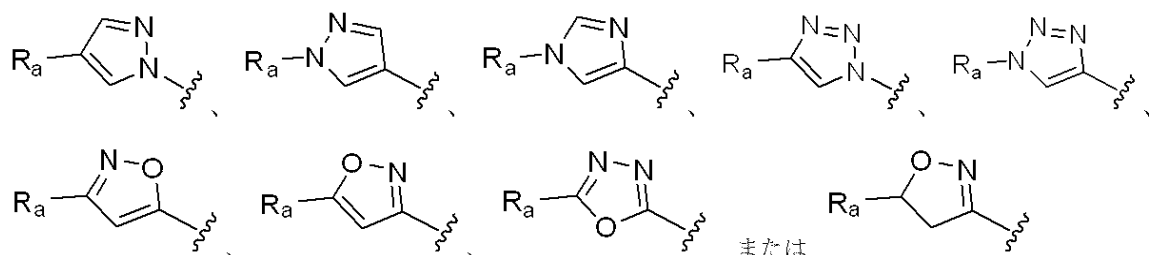
R_b が、各々、H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ より独立して選択され；および

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】



であり；

R_a が：

(i) H、 $-\text{CN}$ 、 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、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{メ$

10

20

30

40

50

トキシフェニル)、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_y$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_y\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_y\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 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、これらは $-\text{OH}$ 、 C_{1-2} アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、および $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 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、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、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るか；

(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、ヒドロキシピペリジニル)、 $-\text{CH}_2$ (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)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、 $-\text{C}(\text{O})$ (モルホリニル)、または $-\text{NH}$ (アミノシクロヘキシル)であるか；

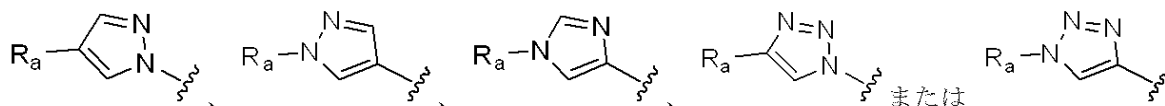
(v) ピリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピロリジノイル、ジオキソピリミジニル、イミダゾリル、1,3-ジオキサニル、8-アザピシクロ[3.2.1]オクタニル、またはアゼチジニルであって、これらは $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ シクロプロピル、 $-\text{C}(\text{O})$ 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)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{フェニル})_2$ 、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (ピリジニル)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{アルキル})$ 、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、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} 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、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2CH(OH)(\text{フェニル})$ 、 $-CH(CH_2OH)(\text{フェニル})$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O$ (メトキシフェニル)、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_5NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 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、これらは $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、および $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 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、 $-OCH_3$ 、および $-C(O)OCH_3$ 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るか；

(iv) $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2$ (ジフルオロシクロプロピル)、 $-CH_2$ (シクロブチル)、 $-CH_2$ (オキセタニル)、 $-CH_2$ (ヒドロキシオキセタニル)、 $-CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ヒドロキシピペリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 $-CH_2$ (アセチルアゼチジニル)、 $-CH_2$ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、 $-CH_2$ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、 $-CH_2CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2CH_2$ (ジメチルピラゾリル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (ピロリジニル)、 $-CH_2C(O)$ (モルホリニル)、 $-CH_2C(O)$ (ピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (メチルスルホニル ピペラジニル)、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2$ (フェニル)、または $-CH_2S(O)_2$ (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 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CD_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH$ (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

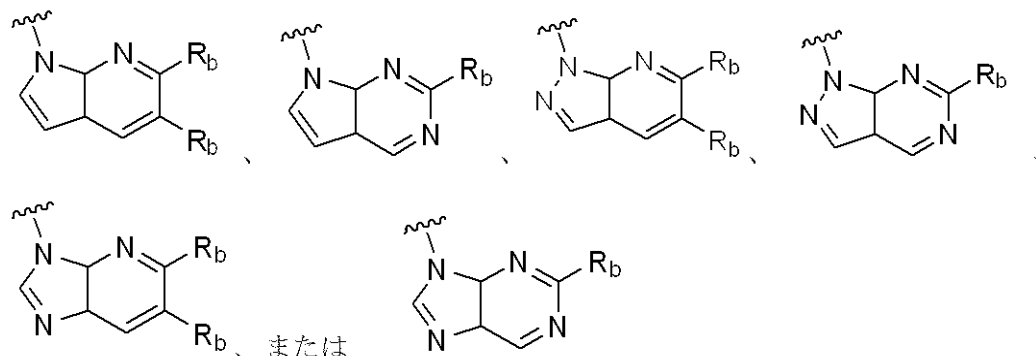
(vi) ピペリジニルであって、これは F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)$

) $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (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】

HET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、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 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ルであって、これらは $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ より選択される0ま

20

30

40

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、- 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 ヒドロキシピペリジニル)、- 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)、- CH₂ CH₂ (モルホリニル)、- CH₂ CH₂ (フェニル)、- CH₂ CH₂ (ピリジニル)、- CH₂ CH₂ (ジメチルピラゾリル)、- CH₂ CH₂ CH₂ (フェニル)、- CH₂ CH₂ CH₂ (ピロリジニル)、- C (O) (モルホリニル)、- CH₂ C (O) (モルホリニル)、- CH₂ C (O) (ピペラジニル)、- CH₂ C (O) (アセチルピペラジニル)、- CH₂ C (O) (メチルスルホニル ピペラジニル)、- CH₂ CH (NH₂) CH₂ (フェニル)、または - CH₂ 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、- OH、- CN、- CH₃、- CH₂ CH₃、- CH (CH₃)₂、- CH₂ OH、- 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 (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、これは F、- OH、- CH₃、- CH (CH₃)₂、- CH₂ CHF₂、- C (O) NH₂、- C (O) CH₃、- C (O) CH₂ CH₃、- C (O) C (CH₃)₃、- C (O) CF₃、- C (O) OCH₃、- C (O) OCH₂ CH₃、- C (O) OC (CH₃)₃、- C (O) CH₂ C (CH₃)₂ OH、- C (O) (ピリジニル)、- S (O)₂ CH₃、- S (O)₂ CH₂ CH₃、および - OS (O)₂ CH₃ 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

10

20

30

40

50

アゾール - 4 - イル) - 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 (5) ; (3 R , 4 S) - 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 (6) ; (3 S , 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 (7) ; 6 - ((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) メチル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (8) ; 2 - (2 - (2 - (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) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エタノール (9) ; 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 (10) ; 1 - (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) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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) ; 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 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (12) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 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 - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (13) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 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 (14) ; 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 - (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) - 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

10

20

30

40

50

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 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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 [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - 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 (36) ; 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 (37) ; 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 (38) ; 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 (39) ; 3 - (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) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (40) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 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 (41) ; 3 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 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 (42) ; 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 (43) ; 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 (44) ; 3 - (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) - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル (45) ; 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 (46) ; 1 - (5 - (1 - (シアノメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 -

10

20

30

40

50

- b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (47) ; 1 - (5 - (1 - (4 - フルオロブチル) - 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 (48) ; 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 (49) ; 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 (50) ; 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 (51) ; (S) - 1 - (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) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (52) ; (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 (53) ; 1 - (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) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (54) ; 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 (55) ; 1 - (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) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (56) ; 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 (57) ; 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) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (58) ; 3 - (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 (59) ; 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 (60) ; 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 (61) ; 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 - プリン - 2 - アミン (62) ; 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 (63) ; 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 (64) ; (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 (65) ; (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 (66) ; 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 (
 67); (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 (68); (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 (69); (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 (70
 10); (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 (71); (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 (
 72); 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 (74
 20); 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 (73およ
 び75); 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) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1
 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (76および77); 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 (78および79); 1 - (5 - (1 - ((1
 R, 2 R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 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 (80および82); 3 - (5 - (1 - ((1 R, 2 R
 30) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) - 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) - 3 H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジ
 ン - 6 - カルボニトリル (81および83); (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 (84); (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 (85)
 40; (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 (86); (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 (87); 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 (88および89); 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 (90および91); 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルブチル
 50

) - 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
 ズロ [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 - (6 - (10
 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 (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) 20
 - 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
 ザロ [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 - (30
 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 (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 40
 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 50

[3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 1) ; 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]

[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 - (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 - (イソプロピルアミノ)

ピリジン - 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 - (イソプロピルアミノ) - 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 (1 4 7) ; 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 (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 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
 ザール - 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)

10

20

30

40

50

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 (1 8 8) ; (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 (1 8 9) ; 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 (1 9 0) ; 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 (1 9 1) ; 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 (1 9 2) ; 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 (1 9 3) ; 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 (1 9 4) ; 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 (1 9 5) ; 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 (1 9 6) ; 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 (1 9 7) ; 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 (1 9 8 および 2 0 3) ; 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 (1 9 9 および 2 0 4) ; 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 (2 0 0 および 2 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 (2 0 1 および 2 0 5) ; (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 (2 0 2) ; 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) ; 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 (2 0 5 および 2

06); 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) - 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(207); (トランス) - メチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ)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 - 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) - 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(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) - 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(210および211); tert - ブチル ((トランス) - 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)シクロヘキシル)カルバマート(212); 1 - (5 - (1 - イソプロピル - 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(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) - 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(214および215); 1 - (5 - (1 - ((1S, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 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(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) - 1H - 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

10

20

30

40

50

ロ [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
 ザール - 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
 ザール - 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

10

20

30

40

50

ボニトリル (2 4 9) ; 1 - (5 - (3 - (シアノメチル) - 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 5 0) ; 1 - (5 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 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 5 1) ; 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 (2 5 2) ; 1 - (5 - (1 - 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 (2 5 3) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (オキセタ 10
 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 (2 5 4) ; 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 (2 5 5) ; 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 (2 5 6) ;
 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 - 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 5 7) ; 1 - (5 - (1 - イソブチル - 1 H - ピ 20
 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 5 8) ; 1 - (5 - (1 - シクロ
 プロピル - 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 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 30
 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 40
 クロベンチル - 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 - 50

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 - 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 - (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 - (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) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - 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

, 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) - 9H - プリン - 2 - アミン (293); 1 - (5 - (4 - (2 - フルオロプロピル) - 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 (294); 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 (295); 1 - (5 - (4 - (3 - 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 (296); 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - フェニル - 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 (297); 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - 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 (298); 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 3 - 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 (299); 1 - (5 - (4 - シクロプロピル - 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 (300); 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (モルホリノメチル) - 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 (301); 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 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 (302); 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシブチル) - 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 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (303); 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピリジン - 2 - 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 (304); 1 - (5 - (4 - イソブチル - 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 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (305); 1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 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 (306); 1 - (5 - (4 - イソペンチル - 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 (307); 1 - (5 - (4 - ((ジメチルアミノ)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 (308); 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 - カルボキシアミド (309); 1 - (5 - (4 - (アミノメチル) - 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 (310); 1 - (5 - (4 - (4 - ヒドロキシブチル) - 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 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (311); 1 - (5 - (4 - (2 - アミノプロパン - 2 - 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 (312); 1 - ((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) -

1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) 尿素 (3 1 3) ; 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 (3 1 4) ; (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 (3
 1 5) ; 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 (3 1 6) ; 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 (3 1 7) ; 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 (3 1 8) ; 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 (3 1 9) ; 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 (3 2 0) ;
 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 (3 2 1) ; 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 (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)-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(333);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・2HC
 1(334);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)-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)-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
 ザロ[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)-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(337);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(338);1-(5-(4-(1-アセチルアゼチジン-3-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)-1
 H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(339);1-(5-(4
 -(1s,4s)-4-アミノシクロヘキシル)-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(340);N-(1s,4s)-4-(1-(6
 -(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソブ
 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)シク
 ロヘキシル)アセトアミド(341);tert-ブチル((1s,4s)-4-(1-(6
 -(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソブ
 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)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-(
 (1s,4s)-4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)-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(343);メチル((1s,4s)-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)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)-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(345);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(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)-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(347);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(348);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(349);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(350);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)-

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
 ザール - 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
 ザロ [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 - ((10
 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
 ザロ [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 - 20
 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 - 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 30
 - 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) ; 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 40
 ノ) ピリジン - 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
 ザール - 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 (50

386); (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(387); (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(388); 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(389); 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) 10
 - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(390); 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(391); 1 - (5 - (1 - ((1r, 4r) - 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(392); メチル ((1r, 4r) - 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
 マート(393); 1 - (5 - (1 - ((1r, 4r) - 4 - ((2, 2 - ジフルオロエチル) 20
 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(394); エチル (1r, 4r) - 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(395); (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(396); 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(397); 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(398); 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(399); 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(400); 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(401) 40
 ; 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(402); 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(403); (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(404); (S) - 1 - (5 - (3 - (1 - アセチルピロリジン - 3 - イル)イソキサ
 ザール - 5 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ザロ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル(405); (R) - 1 - (5 - (3

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 , 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 7) ; 1 - (5 - (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 - (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。

【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

10

20

30

40

50

薬組成物。

【請求項 14】

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 13 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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。

【0002】

(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】

【0003】

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、寄生体、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、TLR3 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)。

30

【0004】

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 TRAF6 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 の活性化をもたらす、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: 2976-2979 (2003))。これらの患者から由来の細胞は、TLR3 を除き、すべての TLR アゴニストと、ならびに IL-1 を含む IL-1 ファミリーおよび IL-18 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、IL-18 にて、および TLR3 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: 978-98

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 - 18 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、クローン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))。

20

【 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 (Dinarelli, C.A.、Eur. J. Immunol., 41: 1203-1217 (2011) および Co uillin, 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用させることが示された (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 (W i l k e, C.M. ら、Trends Immunol., 32: 603-661 (2011))。

40

【 0 0 0 7 】

W O 2 0 1 3 / 1 0 6 6 1 2、W O 2 0 1 3 / 1 0 6 6 1 4、W O 2 0 1 3 / 1 0 6 6 4 1、W O 2 0 1 4 / 0 7 4 6 5 7、および W O 2 0 1 4 / 0 7 4 6 7 5 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關与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、I R A K 4 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、I R A K 4 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アル置換のアミノピリジン化合物に關する。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、治療指数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 I R A K 4 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、I R A K 4 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、I R A K 4 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

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

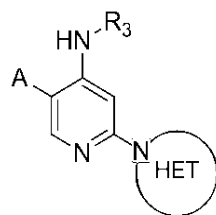
本発明のこれらの、および他の特徴は、開示が進むにつれて、拡充された形態にて述べられるであろう。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 3 】

本発明の第1の態様は、式 (I) :

【 化 1 】



(I)

20

[式中 :

H E T 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 ;

30

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 ;

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 $-CH_2CH_2F_2$ 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、 $-(CH_2)_{1-3}NHR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH(OH)(フェニル)$ 、 $-CH(CH_2OH)(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(メトキシフェニル)$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2(フェニル)$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)NR_yR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yC(O)(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2C(O)O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NR_yC(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NR_yC(O)O(C_{1-2}アルキル)$ 、 $-(CR_yR_y)_{1-5}OC(O)CH_2NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2($

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ル) であるか; あるいは

(ii) $-(CH_2)_{0-3}R_z$ 、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-ジオキサニル、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)、 $-C(O)$ (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)、 $-NH$ (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、Cl、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、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、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、 $-(CH_2)_{1-3}NHR_y$ 、 $-(CH_2)_{1-3}NR_yR_y$ 、 $-CH_2CH(OH)$ (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

10

R_y が、各々独立して、HまたはC₁ - 2 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。

20

A が

Ra-c1cc[nH]n1, Ra-n1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1,
Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1, Ra-c1cc[nH]n1,
 または

であり；

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 ヒドロキシピペリジニル)、-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)、-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-ジオキサニル、8-アザピシクロ[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(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)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-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；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)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、-CH₂CH₂OCCH₃、-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、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ルであって、-OH、-CH₃、-NH₂、-NHCH(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)OCH₃、および-NHC(O)OC(C

H₃)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；

(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-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、-CN、-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、-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、F、-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-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；

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、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH₂C(CH₃)₂F、-CH₂CN、-CH₂CH₂CN、-CH₂CH₂CH₂CN、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-(CH₂)₄OH、-C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)OH、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)(OH)CH₂OH、-CH(CH₂OH)₂、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CHF₂C(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)、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 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ルであって、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、および $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 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、 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るか；

(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 ヒドロキシピペリジニル)、 $-\text{CH}_2$ (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)、 $-\text{C}(\text{O})$ (モルホリニル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (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、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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 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)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{フェニル})_2$ 、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、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (ピリジニル)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、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；および

HET、A、および R_3 は第1の態様において定義されたとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0028】

10

20

30

40

50

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、

R_a が：

(i) H 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHFCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_4OH$ 、 $-(CH_2)_5OH$ 、 $-C(CH_3)(OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2CH(OH)(フェニル)$ 、 $-CH(CH_2OH)(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2O(メトキシフェニル)$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_5NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2(フェニル)$ 、 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 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、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、および $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 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、 F 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、および $-C(O)OCH_3$ 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るか；

(iv) $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2$ (ジフルオロシクロプロピル)、 $-CH_2$ (シクロブチル)、 $-CH_2$ (オキセタニル)、 $-CH_2$ (ヒドロキシオキセタニル)、 $-CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ヒドロキシピペリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 $-CH_2$ (アセチルアゼチジニル)、 $-CH_2$ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、 $-CH_2$ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、 $-CH_2CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2CH_2$ (ジメチルピラゾリル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (ピロリジニル)、 $-CH_2C(O)$ (モルホリニル)、 $-CH_2C(O)$ (ピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (メチルスルホニル ピペラジニル)、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2$ (フェニル)、または $-CH_2S(O)_2$ (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、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CD_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

H (フェニル)₂、メチルオキサジアゾリル、およびピリ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

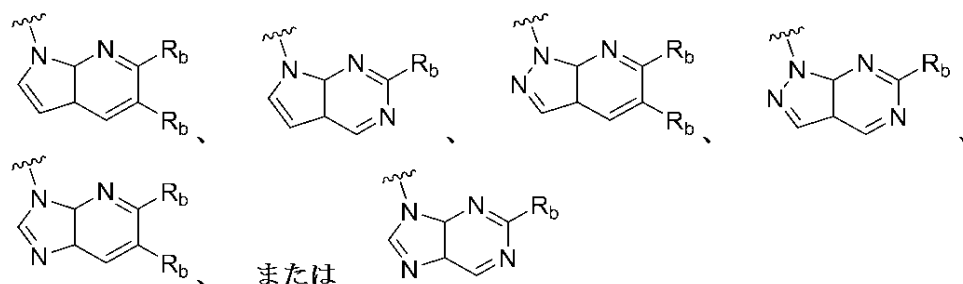
(v i) ピペリジニルであって、F、-OH、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CHF₂、-C(O)NH₂、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)C(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)(ピリジニル)、-S(O)₂CH₃、および -OS(O)₂CH₃ より独立して選択される 0 ないし 3 個の置換基で置換され；および

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】



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】



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】



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

【化 6】



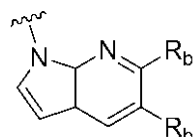
であり；A、 R_3 、および R_b が第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_b が、各々、H、Cl、-CN、および $-NH_2$ より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。 R_b が、各々、H、-CN、および $-NH_2$ より独立して選択される、ところの化合物も包含される。

【0033】

10

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化 7】



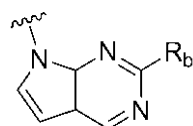
であり；A、 R_3 、および R_b が第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_b が、各々、H、Cl、-CN、および $-NH_2$ より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。一方の R_b がHであり、他方の R_b が、-CNである、化合物も包含される。

20

【0034】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化 8】



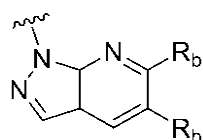
であり；A、 R_3 、および R_b が第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_b が、H、Cl、-CN、および $-NH_2$ より選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。 R_b がHであるところの化合物も包含される。

30

【0035】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化 9】



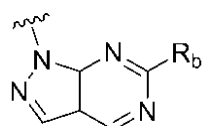
であり；A、 R_3 、および R_b が第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_b が、各々、H、-CN、および $-NH_2$ より独立して選択される、ところの化合物はこの実施態様に包含される。一方の R_b がHであり、他方の R_b が -CNである、ところの化合物も包含される。

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、 R_3 、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

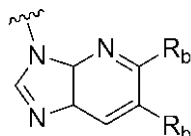
50

化合物またはその塩を提供する。R_bが、H、Cl、-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】



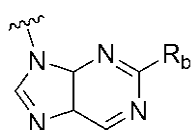
10

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、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。

【0038】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、HETが

【化12】



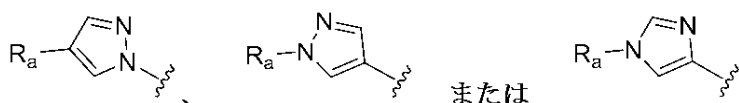
20

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、Cl、-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】



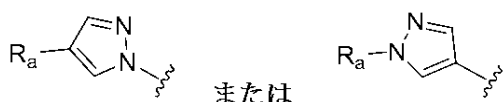
30

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】



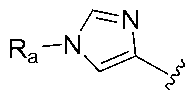
40

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】

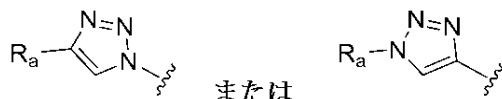


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【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】



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。

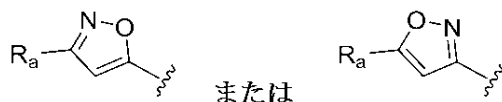
【0043】

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】

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】



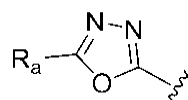
または

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0045】

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】

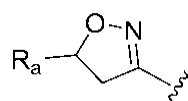


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0046】

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

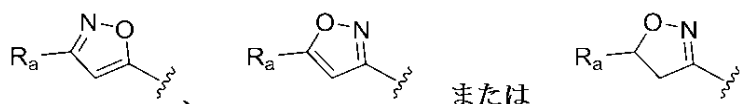
10

20

30

40

【化20】

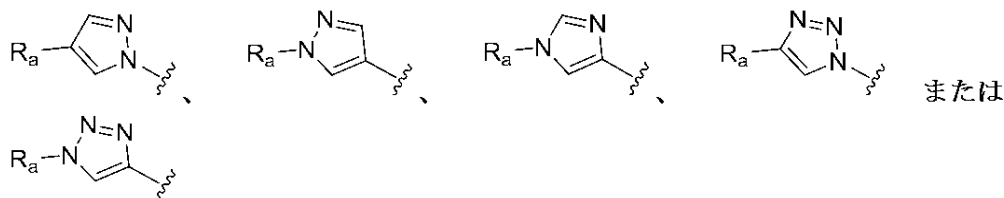


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0048】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化21】



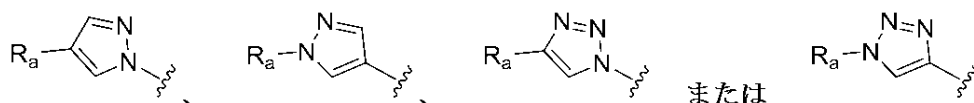
10

であり；HET、 R_3 、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】



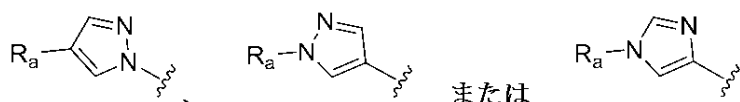
20

であり；HET、 R_3 、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】



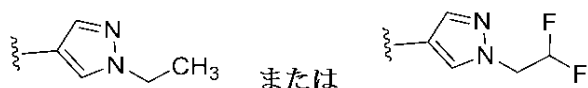
30

であり；HET、 R_3 、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、 R_3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、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】

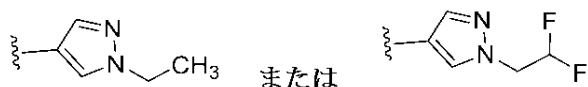
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、 R_3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ であり；HETおよびAが第1の態様において定義されるとおりである、ところの化合物またはその塩を提供する。 R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。 R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 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、 R_3 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。 R_3 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】



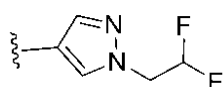
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

10

【0054】

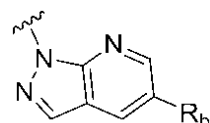
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、 R_3 が、 $-CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、または

【化26】



であり；HETが

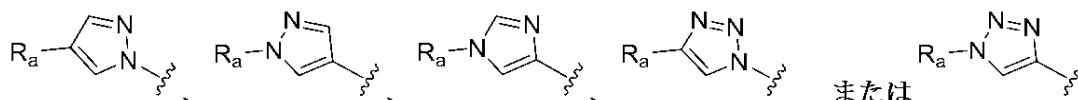
【化27】



20

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

【化28】



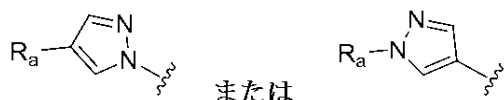
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

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； R_3 が、 $-CH(CH_3)_2$ または CH_2CHF_2 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】



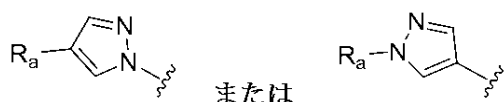
40

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。

【0056】

1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化30】



50

であり；H E T が

【化 3 1】



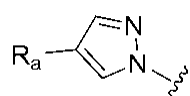
であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり； R_a が $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2$ (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 $-\text{CN}$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

10

【0057】

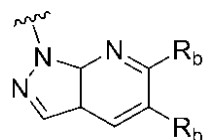
1の実施態様は、式 (I) の化合物であって、A が

【化 3 2】



であり；H E T が

【化 3 3】



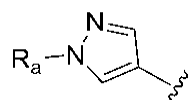
であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり； R_a が $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、またはピリジニルであり；および R_b が、各々独立して、H または $-\text{CN}$ 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 3 4】



であり；H E T が

【化 3 5】



であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり； R_a が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (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； R_b が、各々独立して、H または $-\text{CN}$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

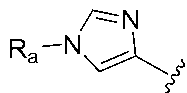
30

【0059】

1の実施態様は、式 (I) の化合物であって、A が

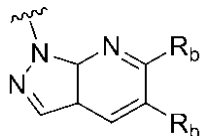
40

【化 3 6】



であり；H E T が

【化 3 7】

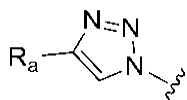


であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり； R_a が、 H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}_3\text{-シクロアルキル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ピリジニル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{オキセタニル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{ヒドロキシオキセタニル})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{アセチルアゼチジニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{モルホリニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、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 $-\text{CN}$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0060】

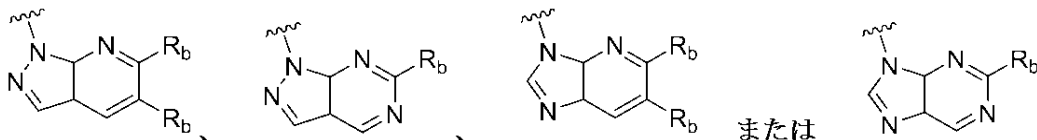
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化 3 8】



であり；H E T が：

【化 3 9】



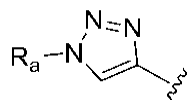
であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、シクロプロピル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、またはジフルオロエチルピラゾリルであり； R_a が $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{モルホリニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{フェニル})$ 、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、シクロヘキシル($-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、または $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ で置換される)、あるいはピペリジニル($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 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

び R_b は、各々独立して、 H 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0061】

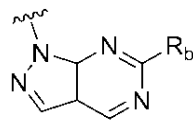
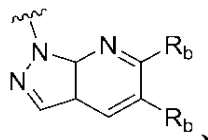
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化40】

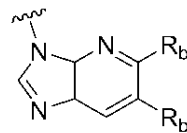


であり；HETが

【化41】



または



であり； R_3 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、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 、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、 $-CH_2CN$ 、 C_{1-5} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-CH_2CH(OH)(フェニル)$ 、 $-CH(CH_2OH)(フェニル)$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2O$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_5NH_2$ 、 $-CH_2CH(NH_2)CH_2$ (フェニル)、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ であるか；(ii) 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 ($-OH$ および $-CH_3$ より選択される 0 または 1 個の置換基で置換される) であるか；(iii) フェニル (F 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、および $-C(O)OCH_3$ 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る) であるか；(iv) $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2$ (ジフルオロシクロプロピル)、 $-CH_2$ (シクロブチル)、 $-CH_2$ (オキセタニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ヒドロキシピリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 $-CH_2$ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、 $-CH_2$ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、 $-CH_2CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2CH_2$ (ジメチルピラゾリル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (ピロリジニル)、 $-CH_2C(O)$ (モルホリニル)、 $-CH_2C(O)$ (ピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、または $-CH_2C(O)$ (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、またはアゼチジニル ($-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)$ シクロプロピル、 $-C(O)$ フェニル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CD_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)CH_2$ (シクロプロピル)、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH(フェニル)_2$ 、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 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)$ (ピリジニル)、 $-S(O)_2CH_3$ 、および $-OS(O)_2CH_3$ 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る) であり；および

10

20

30

40

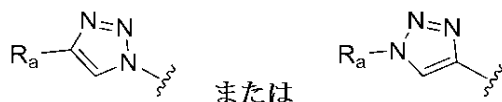
50

R_b が、各々独立して、H、 Cl 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、または $-C(O)NH_2$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。

【0062】

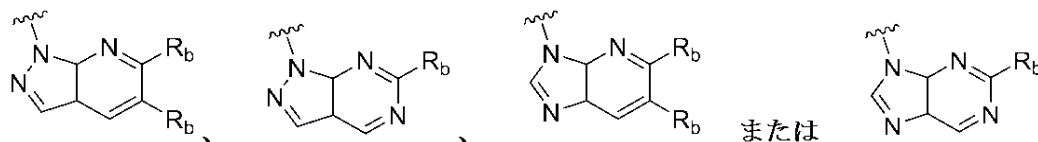
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、Aが

【化42】



であり；HETが：

【化43】



であり； R_3 が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OH$ 、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、またはジフルオロエチルピラゾリルであり； R_a が、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{1-5} ヒドロキシアルキル、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_5NH_2$ 、 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(OH)CF_3$ 、 $-(CH_2CH_2O)_4H$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ 、または $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2$ (シクロプロピル)、 $-CH_2$ (ジフルオロシクロプロピル)、 $-CH_2$ (シクロブチル)、 $-CH_2$ (オキセタニル)、 $-CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2$ (メトキシフェニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ヒドロキシピペリジニル)、 $-CH_2$ (ブトキシカルボニル ピロリジニル)、 $-CH_2$ (ベンゾ[d]イミダゾリル)、 $-CH_2$ (メチルベンゾ[d]チアゾリル)、 $-CH_2CH_2$ (モルホリニル)、 $-CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH(OH)$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2$ (ピリジニル)、 $-CH_2CH_2$ (ジメチルピラゾリル)、 $-CH(CH_2OH)$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2CH_2$ (ピロリジニル)、 $-CH_2CH(OH)CH_2$ (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)、 $-CH_2C(O)$ (モルホリニル)、 $-CH_2C(O)$ (ピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (アセチルピペラジニル)、 $-CH_2C(O)$ (メチルスルホニル ピペラジニル)、 $-CH_2S(O)_2$ (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；シクロヘキシル ($-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、または $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 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 $-C(O)OCH_3$ 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る)；またはピペリジニル (F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)$ (ピリジニル)、 $-S(O)_2CH$

10

20

30

40

50

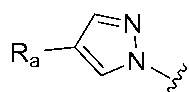
3、および $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される 0 ないし 3 個の置換基で置換される) ; あるいはアゼチジニル ($-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ シクロプロピル、 $-\text{C}(\text{O})$ フェニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}$ (フェニル) $_2$ 、メチルオキサジアゾリル、およびピリ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 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 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、 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

10

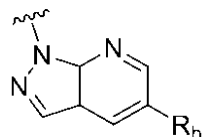
【化 4 4】



であり ; R_3 が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり ; R_a が $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、またはピリジニルであり ; および R_b が $-\text{CN}$ である、ところの化合物またはその塩を提供する。 HET が

20

【化 4 5】



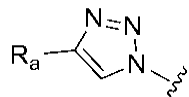
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0064】

1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、 HET 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

30

【化 4 6】



であり ; R_3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、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) $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2$

40

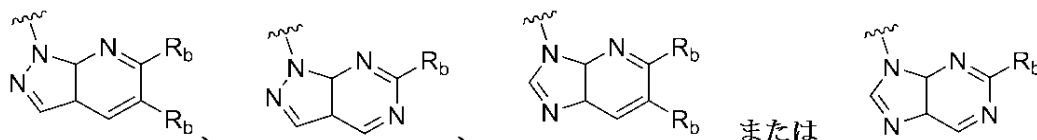
50

CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 F 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$
 H 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}$
 $(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、ま
 たは $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；(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ル
 ($-\text{NH}_2$ で置換される)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{NH}$
 CH_2CHF_2 ；(i i i)フェニルまたはジメトキシフェニル；(i v) $-\text{CH}_2$ (モ
 ルホリニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}$
 $_2\text{CH}_2$ (モルホリニル)、または $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ (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($-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{C}$
 $\text{H}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 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、 Cl 、
 $-\text{CN}$ 、および $-\text{NH}_2$ 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

20

【化 4 7】



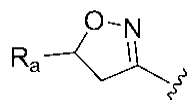
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0065】

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

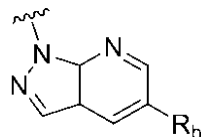
30

【化 4 8】



であり； R_3 が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ であり；
 R_a が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ であ
 り；および R_b が $-\text{CN}$ 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】



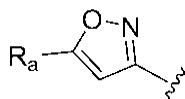
40

である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0066】

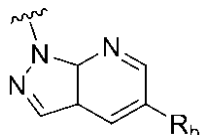
1の実施態様は、式(I)の化合物であって、H E Tがピラゾロ[3,4-b]ピリジ
 ニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリ
 ール中にある窒素環原子を介して式(I)の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして
 該ヘテロアリールは R_b で置換され；Aが

【化 5 0】



であり； R_3 が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり； R_a が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、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 $-\text{CN}$ 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 1】

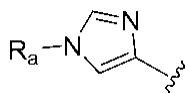


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0067】

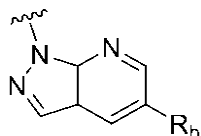
1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、HET がピラゾロ [3,4-b] ピリジニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され；A が

【化 5 2】



であり； R_3 が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり； R_a が、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、ピリジニル、アセチルアゼチジニル、 $-\text{CH}_2$ (アセチルアゼチジニル)、 $-\text{CH}_2$ (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)、 $-\text{CH}_2$ (フェニル)、 $-\text{CH}_2$ (ピリジニル)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (フェニル)、または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (モルホリニル) であり；および R_b が $-\text{CN}$ 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 3】

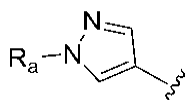


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0068】

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

【化 5 4】



であり； R_3 が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、またはジフルオロエチルピラゾリルであり； R_a が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、

10

20

30

40

50

-CH₂CF₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂(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-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55】

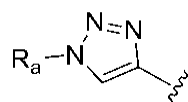


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0069】

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、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56】



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、およびジフルオロエチルピラゾリルであり；R_aが：(i)-CH₃、-CH₂CN、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂CH(OH)CH₂OH、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CH₂CH₂F、-CH₂CH(OH)CF₃、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH(OH)CH₂OCH₃、-CH₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₄OH、-CH(CH₃)CH(CH₃)OH、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)(OH)CH₂CH₃、-CH₂CH(OH)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₂OH、-(CH₂)₅NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂C(O)OCH₂CH₃、-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)、または-(CH₂CH₂O)₄H；(ii)オキセタニルまたはC5-6シクロアルキル(-OH、-CH₃、-NH₂、-NHCH₂CHF₂、-NHC(O)OCH₃、および-NHC(O)OCH₂CH₃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、-OH、-CN、-C(O)OCH₃、および-NHC(O)OC(CH₃)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)-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ピロリジニル)、-CH₂(ブトキシカルボニルヒドロキシピペリジニル)、-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)、-CH₂CH₂(ジメチルピラゾリル)、-CH₂CH₂(ピリジニル)、-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)(アセトピペラジニル)、-CH₂C(O)(メチルスルホニルピペラジニル)、または-CH₂CH(NH₂)CH₂(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、

10

20

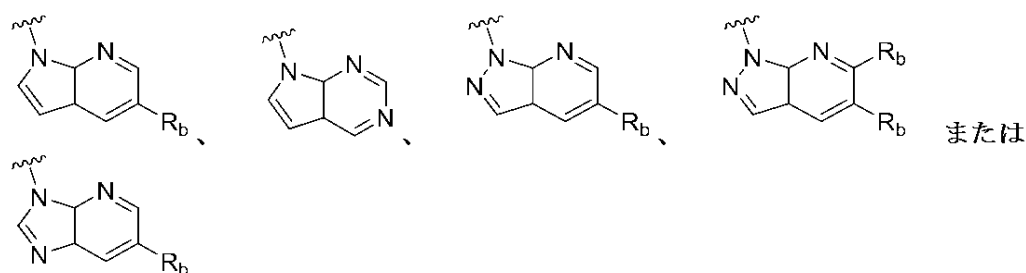
30

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 (- CN、 - 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、 - 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)OCH₃、 - 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、Cl、 - 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。H E T が :

【化 5 7】

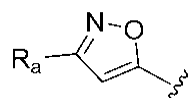


である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0070】

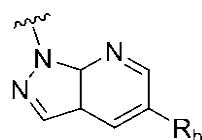
1 の実施態様は、式 (I) の化合物であって、H E T がピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジニルより選択されるヘテロアリアルであり、ここで該ヘテロアリアルはそのヘテロアリアル中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリアルは R_b で置換され ; A が

【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(CH₃)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。H E T が

【化 5 9】



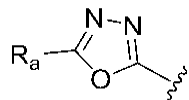
である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0071】

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

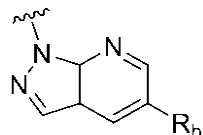
ニルより選択されるヘテロアリールであり、ここで該ヘテロアリールはそのヘテロアリール中にある窒素環原子を介して式 (I) の化合物におけるピリジニル基と結合し、そして該ヘテロアリールは R_b で置換され； A が

【化 60】



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 61】



である、ところの化合物はこの実施態様に包含される。

【0072】

1 の実施態様は、式 (I) の化合物またはその塩であって、該化合物は： 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 - トリアゾール - 4 - イル) - 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 (5) ; (3 R, 4 S) - 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 (6) ; (3 S, 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 (7) ; 6 - ((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) メチル) ピリミジン - 2, 4 (1 H, 3 H) - ジオン (8) ; 2 - (2 - (2 - (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) エトキシ) エトキシ) エタノール (9) ; 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 (10) ; 1 - (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) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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) ; 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 - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (12) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ) - 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 - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (13) ; 1 - (4 - (シクロプロピルアミノ)

10

20

30

40

50

- 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 (14) ; 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 - (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) - 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 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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

[3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - N - シクロプロピル - 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 (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 - (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 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 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 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 - (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) - 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 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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 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 - ((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 (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) - 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) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (5 8) ; 3 - (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 - プリン - 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

) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 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
 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) - 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
 ザロ [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
 ザール - 4 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ザロ [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

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 (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
 ザロ [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 - 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 - (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 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 (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 [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 3 1) ; 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]

10

20

30

40

50

] 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 - (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 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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 - (イソプロピルアミノ) - 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 (1 4 7) ; 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 (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 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 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 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

10

20

30

40

50

158) ; 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 (159) ; 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 (160 および 161) ; 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 (162) ; 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 (163) ; 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 (164) ; 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 (165) ; 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 (166 および 167) ; (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 (168) ;
 (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 (169) ; 1 - (4 -
 (イソプロピルアミノ) - 5 - (1 - (2 - オキシプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリア
 ザール - 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 (170) ; 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 (171) ; 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 (172) ; 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) ピリジン - 2 - イル) - 1 H -
 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) - 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 (174) ; 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 (175) ; (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
 ザール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (176) ; 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 (177) ; 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 (178) ; 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 -

10

20

30

40

50

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

) ピリジン - 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 - 1 , 2 , 3 - トリ
 アゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (2 1 8) ; 1 - (4 - (イソプロピルアミ
 ノ) - 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 (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 - ピラゾロ [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 - ヒドロキシオキサ
 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 - (オキサタン - 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)

10

20

30

40

50

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 - カルボニトリル (2 4 9) ; 1
 - (5 - (3 - (シアノメチル) - 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 5 0) ; 1 - (5 - (4 - (3 - アミノプロピル) - 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 5 1) ; 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 (2 5 2) ; 1 - (5
 - (1 - 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 (2 5 3)
 ; 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 (2 5 4) ; 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 (2 5 5) ; 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 (2 5 6) ; 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 - 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 5 7) ; 1 - (5 - (1 - イソブチル - 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 5 8) ; 1 - (5 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾ

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 (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 - (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 - (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, 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
 ザール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ザロ [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
 ザール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ザロ [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
 ザール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラ
 ザロ [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

50

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 H C l (3 3 4) ; 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 (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
 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 - アセチルアゼチジン - 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 -

10

20

30

40

50

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
 (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) シクロヘキシル) 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 - (イソ
 プロピルアミノ) シクロヘキシル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピ
 リジン - 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 [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 (3 4 4) 10
 ; (±) - 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 4 6); 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 (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 20
 - 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 - (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 30
 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 40
 - (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 - 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
 ザール - 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
 ザロ [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
 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 - ジフルオロブ
 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) ; 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レート (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

(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 - (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) ; 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] 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 - ジオキサラン - 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

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(434);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(435);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(436);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(437);1-(5-(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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(438および439);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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(440および441);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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(442および443)より選択される。

10

【0073】

20

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

【0074】

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

【0075】

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

【0076】

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

。

【0077】

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

30

。

【0078】

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

【0079】

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

【0080】

本願明細書にて特記されない限り、単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「an」は、一または一以上のいずれをもいう。

【0081】

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。

【0082】

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に当業者により選択され得る。

10

【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、分岐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 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 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 $-CHFCH_2OH$ 、 $-CH_2CHFCH_2OH$ 、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する炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「 C_{3-6} 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、「 C_{2-6} 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、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るものとする。

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】

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。

30

【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；グレープス病、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；CAPS、TRAPS、FMF、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；骨吸収疾患、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；急性骨髄性白血病、慢性骨髄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、カポジ肉腫、多発性骨髄腫、およびHIV乾癬およびCMV網膜炎、AIDS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、TLR/IL-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。

10

【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、グレープス病、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、骨吸収疾患、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、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、転移性黒色腫、カポジ肉腫、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）、HIV感染およびCMV網膜炎、AIDS、ARC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。好ましい治療方法は、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。別の好ましい治療方法は、その症状が虚血再灌流損傷（卒中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。

20

30

40

【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(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性CNS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(PGHS-2)（また、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)とも称される）、IL-1、IL-6、IL-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、IRAK4関連症状はさらに、浮腫、無痛覚症、発熱と痛み、

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療方法であって、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療方法は、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(CSAID)、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；デオキシスベルグアリン(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/またはアジュバント(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、あるいは動脈内の、静脈内の、腹腔内の、皮下的、筋肉内の、および胸骨内のを含む非経口的に、医薬的に許容される慣用的な担体、アジュバント、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、およびクロスポ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酪酸セルロースが挙げられる。

10

【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。

20

【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レ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エ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、酸化エチレンと、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、酸化エチレンと、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。

30

【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。

40

【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

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、ソルピ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ピタンモノオレアートなどの酸化エ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あって、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造り出す。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、ツィーン（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レート、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリルジステアートを単独で、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ってもよい。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、ツィーン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ってもよい。許容され得るビヒクルおよび溶媒の中で、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

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(SED DS)、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化ヒマシ油、または他の類似するポリマーデ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、ポリビニルピロリドン、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。

【 0 1 4 2 】

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。

【 0 1 4 3 】

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。

【 0 1 4 4 】

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、シリンジ、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。

【 0 1 4 5 】

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。

【 0 1 4 6 】

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連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカ等である。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

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ない。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】

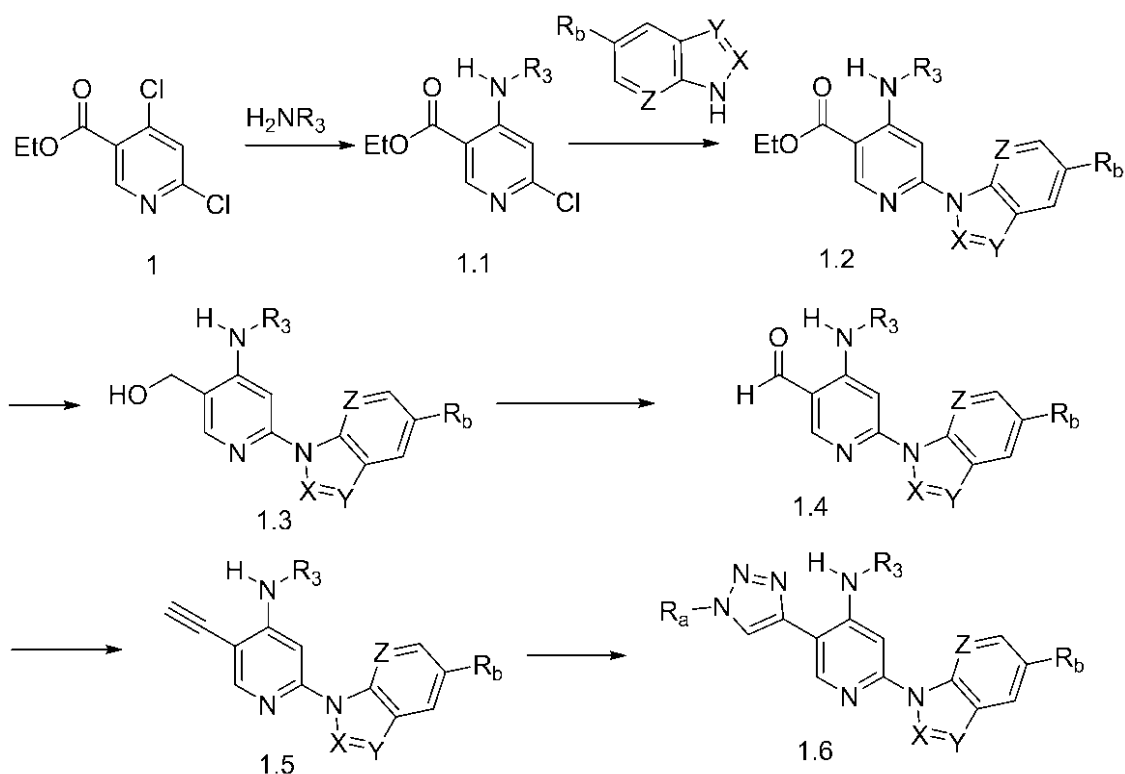
式（I）の化合物は、以下のスキームにおいて要約される方法に従って、調製され得る。例えば、スキーム1にて、ジクロリド1はアミンと反応してモノ塩素化エステル1.1を形成し得る。その後でヘテロ環式求核試剤と反応させてジ置換中間体1.2を形成する。そのエステルをアルコール1.3に還元し、つづいて酸化してアルデヒド1.4を形成する。該アルデヒドを四臭化炭素およびDBUなどの種々の試剤と反応させて末端プロモアルキン形成し、それは臭化メチルマグネシウムおよび適切なプロトン供給源で処理してアルキン1.5に変換され得る。化合物1.6への変換は、1.5を適切なアルキルアジドと、銅およびtert-ブタノールおよび水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 6 3】



10

20

【 0 1 5 1】

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。

【 0 1 5 2】

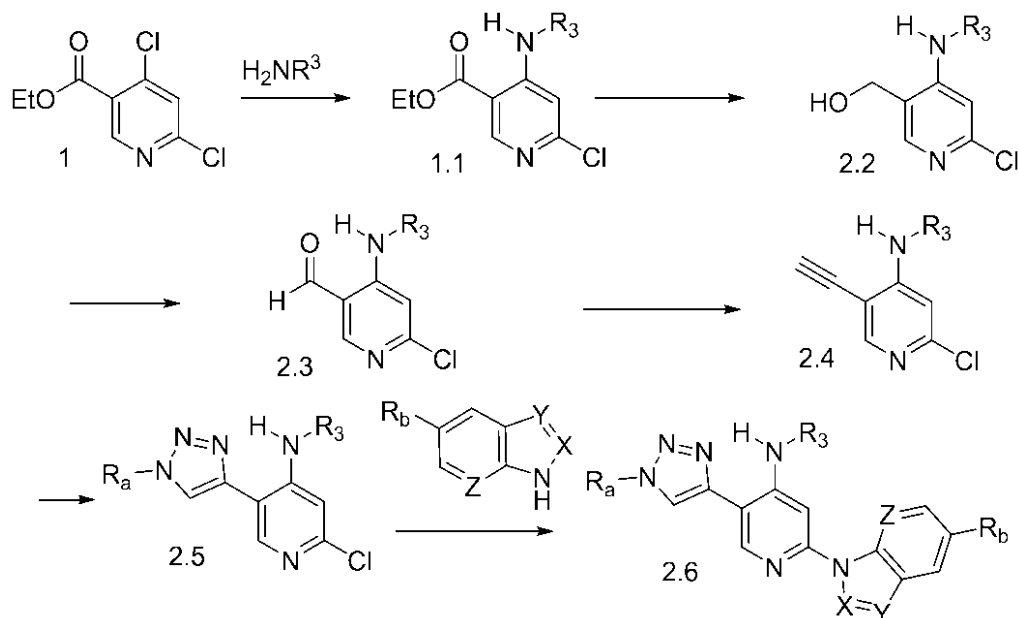
置換する順序のさらなる変化をスキーム 2 に示す。スキーム 1 にあるように、ジクロリドをアミンと反応させて化合物 1.1 を得る。そのエステルを LAH などの適切な還元剤で還元させてアルコール 2.2 を得る。2.2 を酸化してアルデヒド 2.3 にし、つづいて (1 - ジアゾ - 2 - オキソプロピル) リン酸ジメチルおよび塩基と反応させることによりアルキン 2.4 に変換する。トリアゾール 2.5 は、アルキン 2.4 を適切なアルキルアジドと銅およびアスコルビン酸ナトリウムの存在下で反応させることにより調製され、2.5 を提供し得る。化合物 2.5 は反応性 NH を含有する種々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

30

【 0 1 5 3】

スキーム 2

【化 6 4】



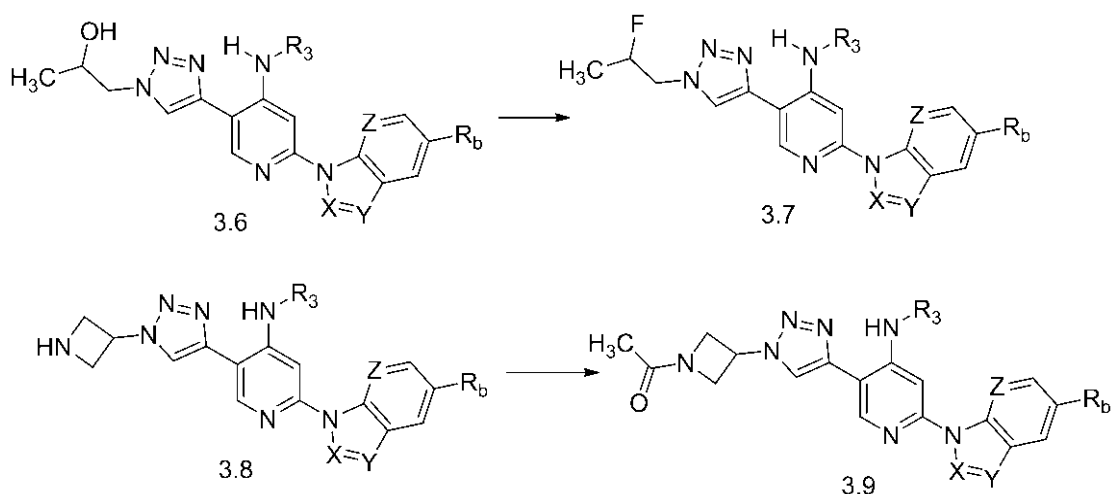
【 0 1 5 4】

ピリジンのペンダ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、ペンダントアミン 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、ペンダ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 R_3 の官能性付与に関与することもある。

【 0 1 5 5】

スキーム 3

【化 6 5】



【 0 1 5 6】

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

10

20

30

40

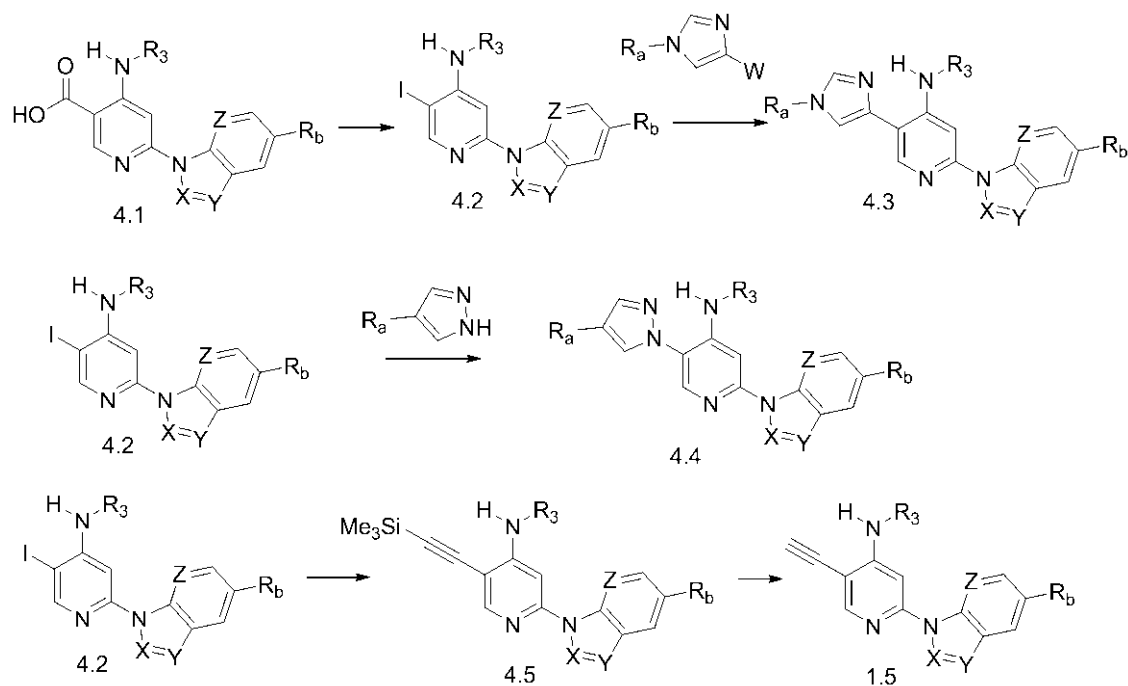
50

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、 K_2CO_3 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】



【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。

【0159】

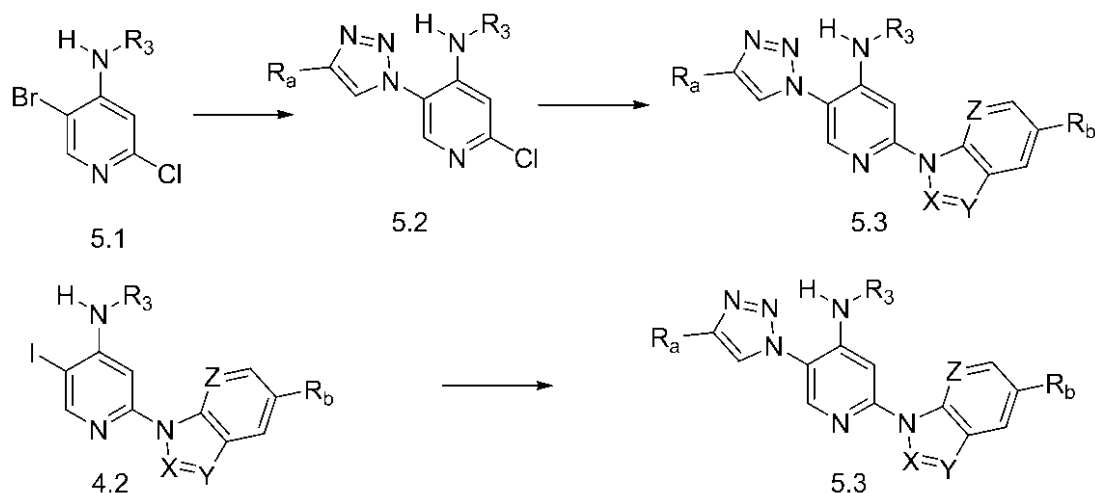
スキーム 5

10

20

30

【化 6 7】



10

【 0 1 6 0】

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。

20

【 0 1 6 1】

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。

30

【 0 1 6 2】

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・サンファイアー (Waters Sunfire) C18、ウォーターズ・エクスブリッジ (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：

40

【 0 1 6 3】

【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
DPPF	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
E t O H	エタノール
g	グラム
h	時間
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
KOAc	酢酸カリウム
LAH	水素化アルミニウムリチウム

10

【表 2】

LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分光測定法
MeCN	アセトニトリル
MeMgBr	臭化メチルマグネシウム
MeOH	メタノール
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NH ₄ OAc	酢酸アンモニウム
NIS	N-ヨードスクシンイミド
Pd ₂ (dba) ₃	トリス- (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム
pet ether	石油エーテル
tert-BuOH	tert-ブタノール
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

20

30

【0164】

HPLC条件:

A. サンファイアー (Sunfire) C18 (3 × 150 mm)、3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / MeCN、0.05 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 MeCN / 水、0.05 % TFA ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

【0165】

B. エクスブリッジ・フェニル (Xbridge Phenyl) (3 × 150 mm)、3.5 ミクロン、移動相 A : 95 : 5 水 / MeCN、0.05 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 MeCN / 水、0.05 % TFA ; 1 mL / 分、勾配 : 12 分

40

【0166】

C. ウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) UPLC BEH C18 カラム (2.1 × 50 mm)、移動相 A : 5 : 95 MeCN / 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 / MeCN ; 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 UPLC BEH C18 カラム (2.1 × 50 mm)、移動相 A : 5 : 95 MeCN / 0.1 % TFA ; 移動相 B : 95 : 5 0.1 % TFA / MeCN ; 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. アシェンティス・エクスプレス (Ascentis Express) C18 (2.1 × 50 mm)、2.7ミクロン、移動相 A：98：2 水 / MeCN、10 mM NH₄OAc；移動相 B：2：98 水 / MeCN、10 mM NH₄OAc；1.1 mL / 分、勾配：3分

【0169】

F. アシェンティス・エクスプレス C18 (2.1 × 50 mm)、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；1.1 mL / 分、勾配：3分 iPACカラム

【0170】

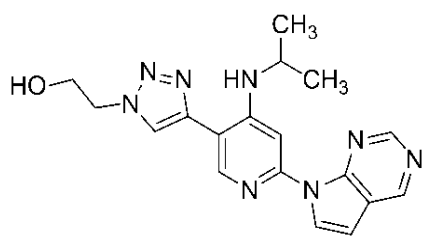
G. エクスブリッジ・フェニル C18 (4.6 × 150 mm)、2.5ミクロン、移動相 A：95：5 水 / MeCN、10 mM NH₄OAc；移動相 B：95：5 MeCN / 水、10 mM NH₄OAc；5 mL / 分、勾配：2.5分

【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

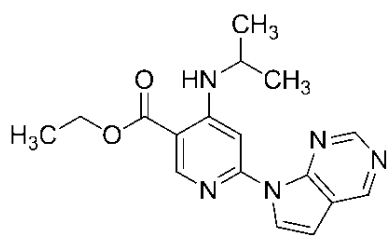
【化68】



【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】

5 mL 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 (0.72 g、2.97ミリモル)、7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン (0.424 g、3.56ミリモル)、および炭酸カリウム (0.820 g、5.93ミリモル) の DMA (5 mL) 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) (0.343 g、0.593ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (0.271 g、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 (5 mL) 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 (75 mL) 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

10

20

30

40

50

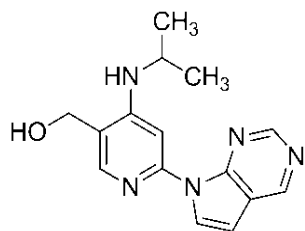
ーに付した。所望の生成物を含有するフラクションをプールし、真空下で濃縮し、エチル 4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)ニコチナート (746 mg、77%収率) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 9.04 (s, 1H)、9.02 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.72 (d, J = 3.7 Hz, 1H)、4.39 (q, J =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

10

【化70】



(1B)

【0175】

20

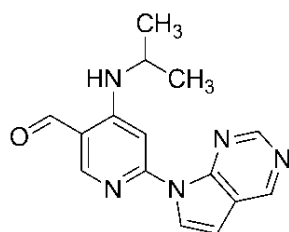
エチル 4 - (イソプロピルアミノ) - 6 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 7 - イル)ニコチナート (726 mg、2.231ミリモル) の攪拌溶液を - 78 に冷却し、THF 中 1M LAH (6.381 mL、6.38ミリモル) を用いて 10 分間にわたって滴下して処理した。添加が完了した際に、該反応混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、次に室温で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を 0 に冷却し、水 (0.2 mL) で、つづいて 1M NaOH (0.8 mL) で注意して処理した。1 時間攪拌した後、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、真空下で濃縮し、(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 (657 mg、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)⁺

30

【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】



(1C)

40

【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 (657 mg、2.302ミリモル) の THF (10 mL) 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、ガラス繊維濾紙 (Whitman GF/A、3 層) を通す熱濾過に付し、その固体を熱 THF で徹底的に濯いだ。濾液と濯ぎ液を

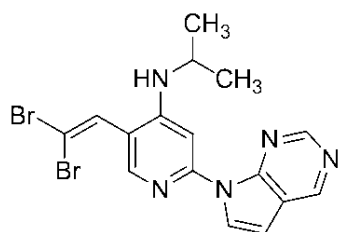
50

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。¹H 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)

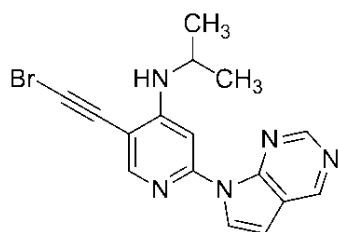
【0179】

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。¹H 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romo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

【化 7 3】



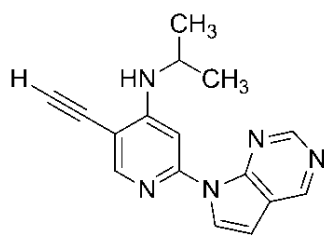
【0181】

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 (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 - (プロモエチニル) - 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 (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) 9.03 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、6.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、4.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、3.97 (dq, J = 13.3、6.6 Hz, 1H)、1.41 (d, J = 6.4 Hz, 6H); LCMS 357.9 (M + H)⁺

【0182】

中間体 1F: 5 - 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

【化 7 4】



【0183】

乾燥フラスコにて、窒素雰囲気下、5 - (プロモエチニル) - 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 (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

PLC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ブールし、真空下で濃縮し、5-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(167mg、0.602ミリモル、96%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)
9.03(s, 1H)、9.00(s, 1H)、8.39(d, J=4.0Hz, 1H)、8.27(s, 1H)、8.22(s, 1H)、6.70(d, J=4.0Hz, 1H)、5.07(d, J=7.3Hz, 1H)、3.97(dq, J=13.3、6.5Hz, 1H)、3.54(s, 1H)、1.41(d, J=6.4Hz, 6H); LCMS 357.9(M+H)⁺

【0184】

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-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピリジン-4-アミン(30mg、0.108ミリモル)、2-アジドエタノール(18.84mg、0.216ミリモル)、および銅粉末(30mg、0.472ミリモル)の1:1 tBuOH/水(1mL)中混合物を室温で18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DMF(5mL)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: ウォータース・エクスブリッジ(Waters XBridge) C18、19×250mm、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10-100%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、乾燥させて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(33mg、83%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)
9.18(brs., 1H)、8.99(brs., 1H)、8.75(s, 1H)、8.54(brs., 1H)、8.42(d, J=4.3Hz, 1H)、8.32(d, J=7.3Hz, 1H)、8.16(brs., 1H)、6.88(brs., 1H)、5.15(brs., 1H)、4.51(t, J=5.2Hz, 2H)、3.96-3.84(m, 3H)、1.38(d, J=6.1Hz, 6H); LCMS 365.3(M+H)⁺; HPLC r_t 1.32分(条件C)

20

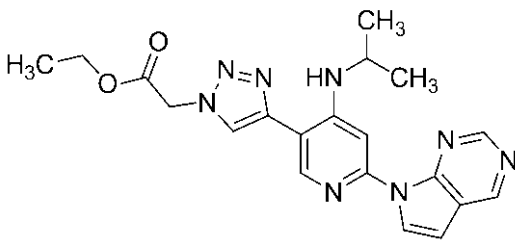
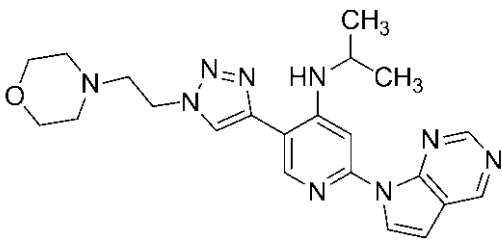
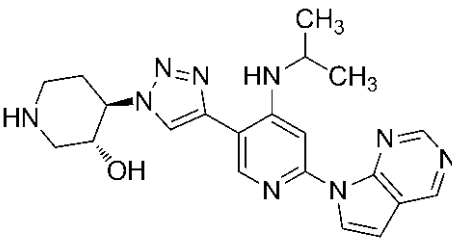
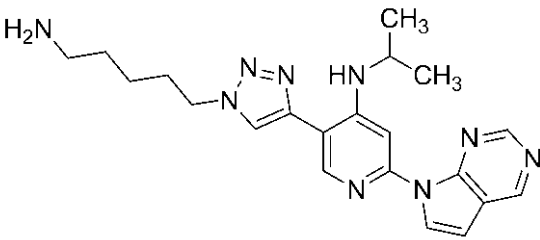
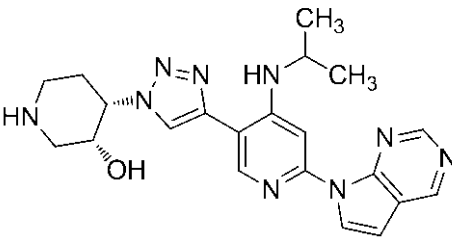
30

【0185】

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

【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

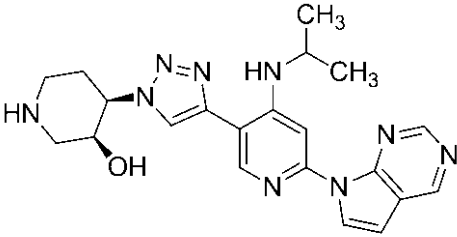
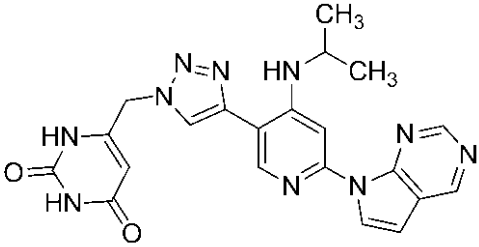
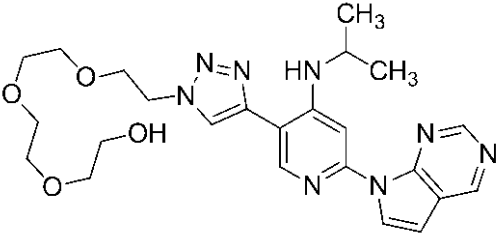
10

20

30

40

【表 4】

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

10

20

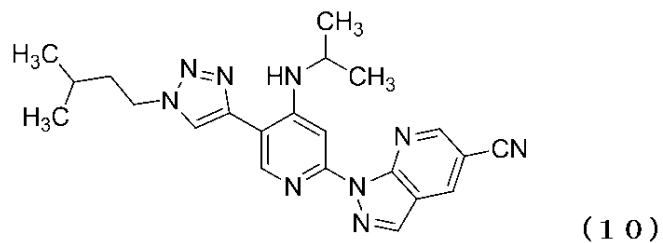
【0186】

実施例 10

1 - (5 - (1 - イソペンチル - 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

30

【化 75】

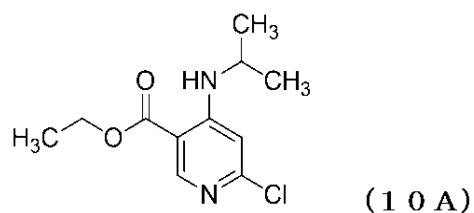


【0187】

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

40

【化 76】



【0188】

テフロン製スクリュウ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

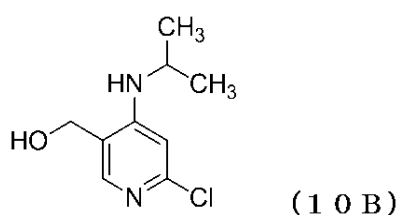
ロニコチナート (12.3 g、55.9 ミリモル)、およびイソプロピルアミン (14.3 mL、168 ミリモル) のエタノール (100 mL) 中混合物を 80 で 18 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応は完了していると判断された。該混合物を濃縮乾固させ、その粗材料を 0% - 10% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出する、330 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。生成物を含むフラクションをプールし、真空下で濃縮し、エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチナート (12.3 g、90% 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 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)⁺

10

【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】

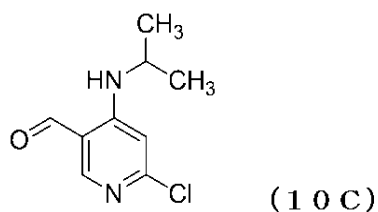
エチル 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチナート (1.42 g、5.85 ミリモル) の攪拌溶液を -78 に冷却し、THF 中 1M LAH (18.14 mL、18.14 ミリモル) を 10 分間にわたって滴下して処理した。添加が完了した時に、反応混合物を -78 で 60 分間攪拌し、次に 0 までの加温に供した。その容器を氷/水浴中に入れ、反応物を水 (0.7 mL) で、つづいて 1M NaOH (2.8 mL) で注意してクエンチさせた。1 時間攪拌した後、得られた不溶性粉末を濾過で取り除き、THF で徹底的に濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮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

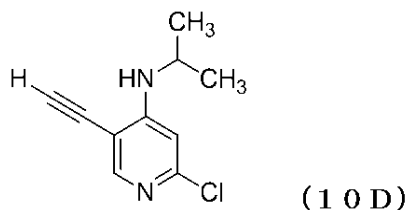
(6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) メタノール (1.14 g、5.68 ミリモル) の攪拌溶液を二酸化マンガン (2.469 g、28.4 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 60 時間 (週末) 攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。該混合物を濾過し、該固体を THF で 2 回および塩化メチレンで 1 回濯ぎ、濾液および濯ぎ液を合わせ、真空下で濃縮した。その残渣を 15% - 50% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて 40 mL / 分で溶出する、40 g シリカゲルカラムでの MPLC を通してクロ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

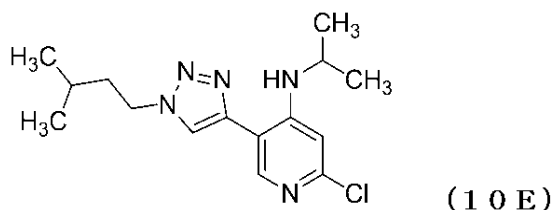
20

30

【0195】

中間体10E：2 - クロロ - 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

【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 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30mL/分で溶出する、12g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。所望の生成物を含む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(120mg、90%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)
8.25(d, J=6.8Hz, 1H)、8.20(s, 1H)、7.85(s, 1H)、6.59(s, 1H)、4.51-4.43(m, 2H)、3.75(dq, J=13.0、6.5Hz, 1H)、1.94-1.85(m, 2H)、1.67(dquin, J=13.4、6.8Hz, 1H)、1.35(d, J=6.4Hz, 6H)、1.03(d, J=6.6Hz, 6H); LCMS 308.3(M+H)⁺

10

【0197】

実施例10:

20mLのマイクロ波用バイアルにて、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(25mg、0.081ミリモル)、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(17.56mg、0.122ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(51.7mg、0.244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(8.59mg、0.018ミリモル)およびPd₂(dba)₃(7.44mg、8.12マイクロモル)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(5mL)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: ウォータース・エクスブリッジ 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20-100%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。所望の生成物を含む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-イソペンチル-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(17mg、37%収率)を得た。

20

¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 9.07(s, 1H)、9.01(s, 1H)、8.84(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.56(s, 1H)、7.59(s, 1H)、4.49(t, J=7.2Hz, 2H)、3.92(d, J=6.4Hz, 1H)、1.80(q, J=7.1Hz, 2H)、1.51(dt, J=13.2、6.7Hz, 1H)、1.34(d, J=6.4Hz, 6H)、0.93(d, J=6.7Hz, 6H); LCMS 416.4(M+H)⁺; HPLC rt 2.06分(条件C)

30

40

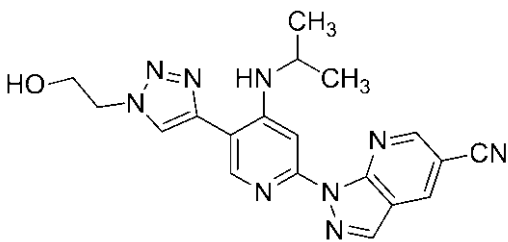
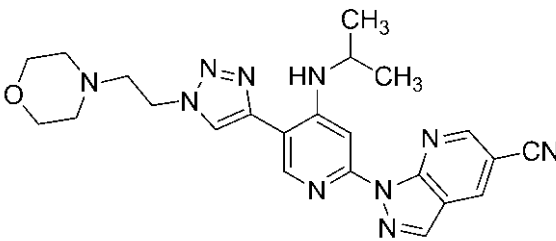
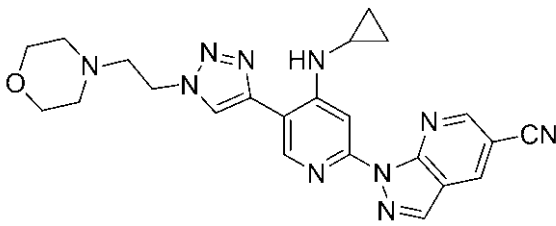
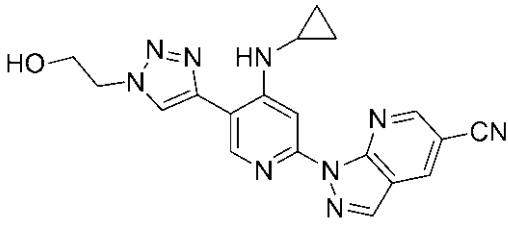
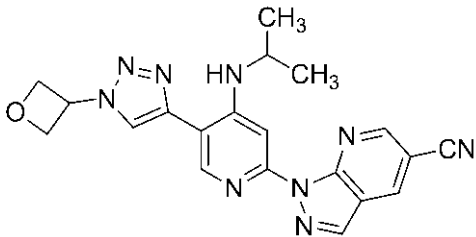
【0198】

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。

【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

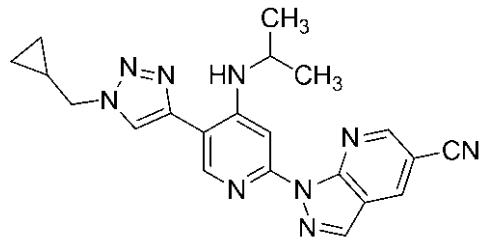
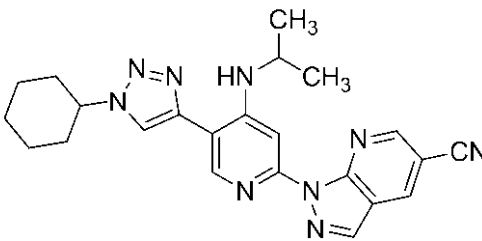
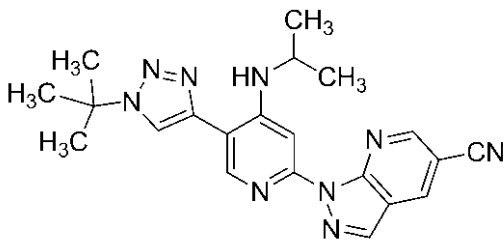
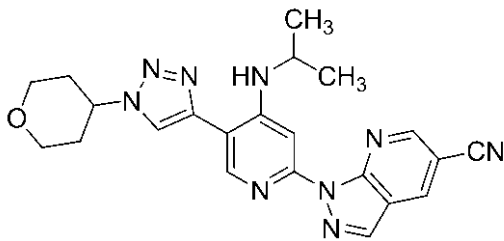
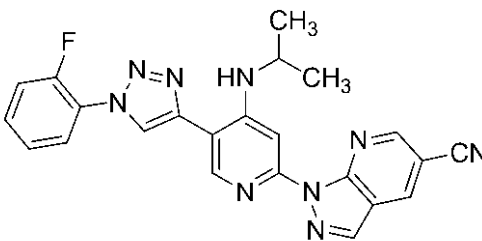
10

20

30

40

【表 6】

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

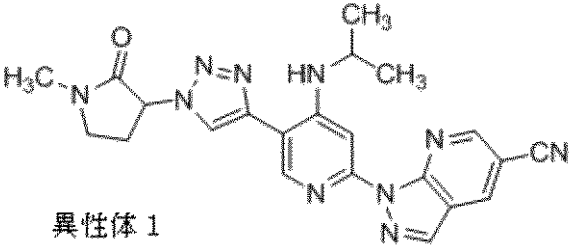
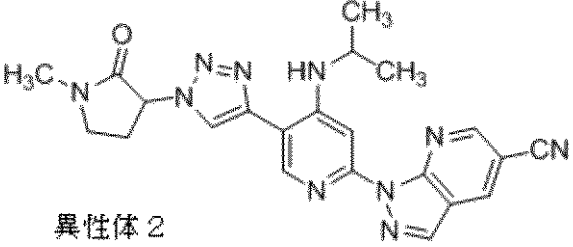
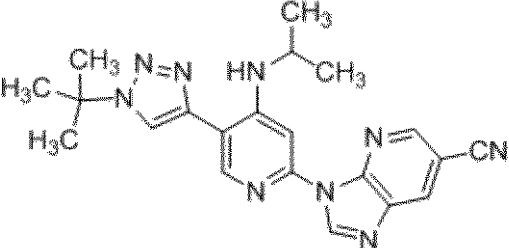
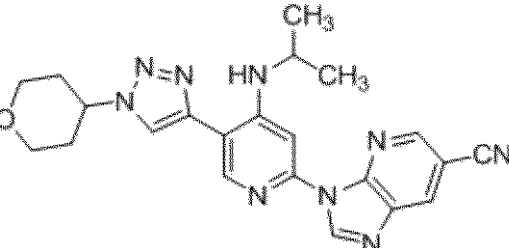
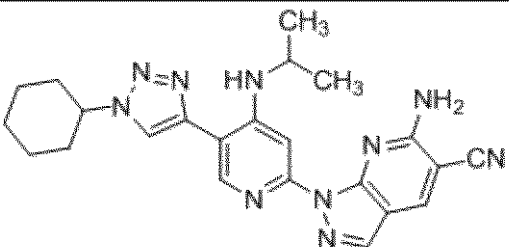
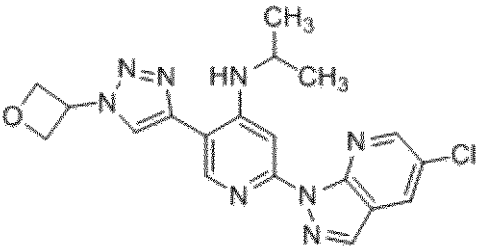
10

20

30

40

【表 7】

21	 <p>異性体 1</p>	1.48	C	443.0
22	 <p>異性体 2</p>	1.50	C	443.3
23		2.02	C	402.2
24		1.70	C	430.2
25		1.95	C	443.3
26		1.76	C	411.3

10

20

30

40

【表 8】

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

10

20

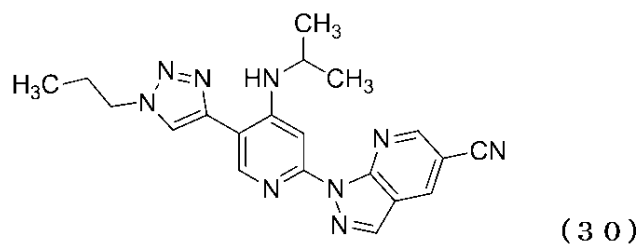
【0200】

実施例 30

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

30

【化 8 1】

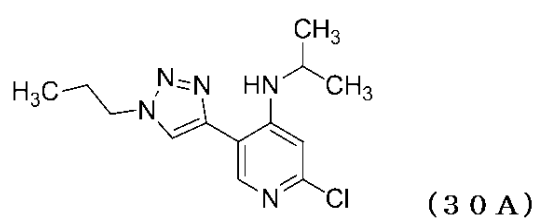


【0201】

中間体 30A : 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

40

【化 8 2】



【0202】

50

アジ化ナトリウム (401 mg、6.16 ミリモル) の水 (0.8 mL) 中攪拌溶液を 1 - プロモプロパン (0.421 mL、4.62 ミリモル) の THF (0.2 mL) 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 (60 mg、0.308 ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (12.21 mg、0.062 ミリモル) および 1 : 1 t BuOH / 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) (4.92 mg、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 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、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 (73 mg、85 % 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 8.26 (d, J = 6.2 Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、4.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.76 (dq, J = 13.0、6.5 Hz, 1H)、2.04 (sxt, J = 7.3 Hz, 2H)、1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LCMS 280.0 (M + H)⁺

【0203】

実施例 30 :

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 - (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 (33 mg、0.118 ミリモル)、1H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (25.5 mg、0.177 ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (75 mg、0.354 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 (12.48 mg、0.026 ミリモル) および Pd₂(dba)₃ (10.80 mg、0.012 ミリモル) 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 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・エクスブリッジ C18、19 x 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 15 - 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 - (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 (18 mg、30 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、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 = 6.9 Hz, 2H)、1.89 (sxt, J = 7.1 Hz, 2H)、1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LCMS 388.3 (M + H)⁺; HPLC r_t 1.78 分 (条件 C)

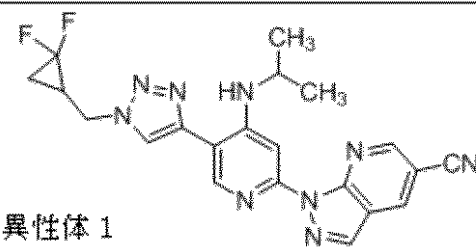
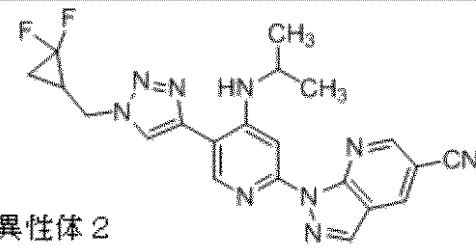
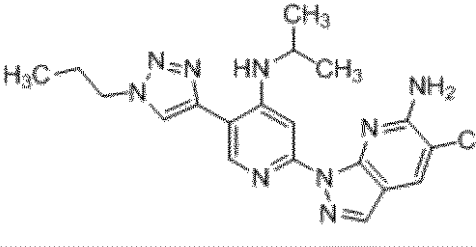
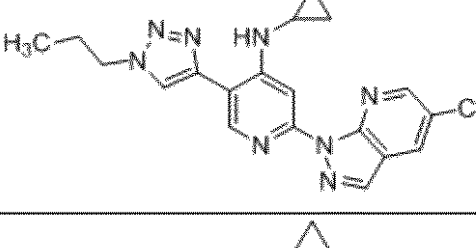
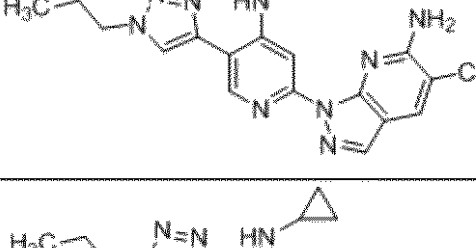
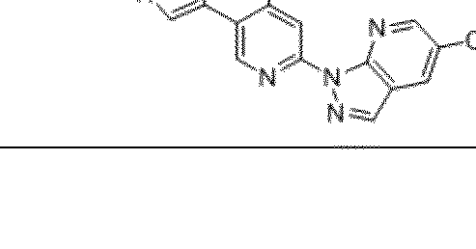
【0204】

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 - プ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	 <p>異性体 1</p>	1.80	C	436.2
32	 <p>異性体 2</p>	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

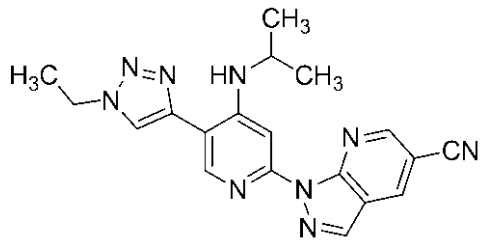
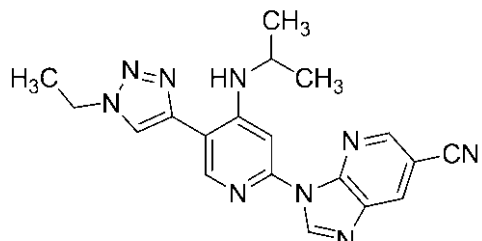
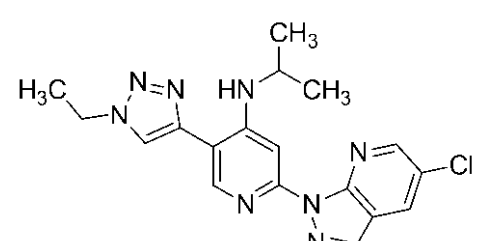
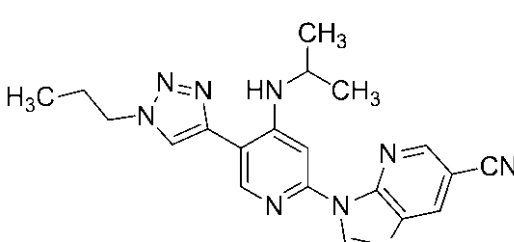
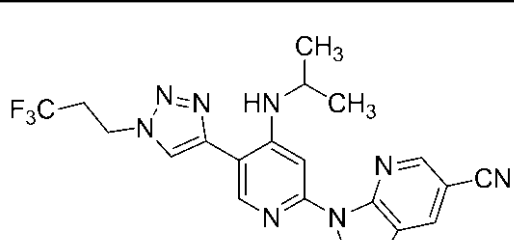
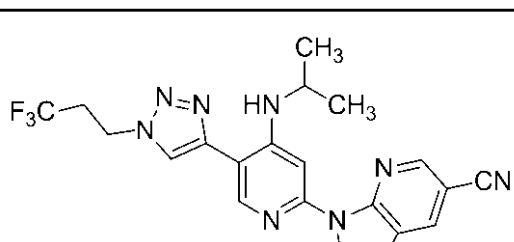
10

20

30

40

【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

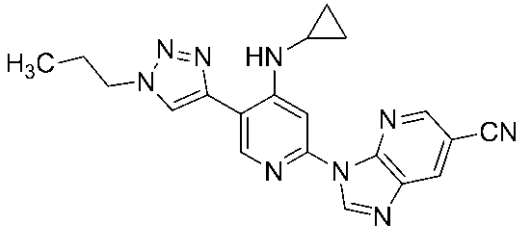
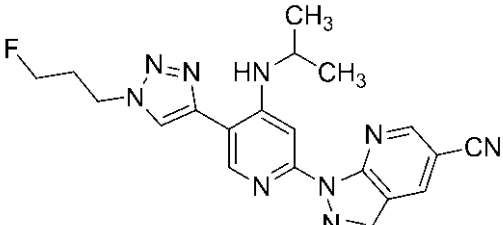
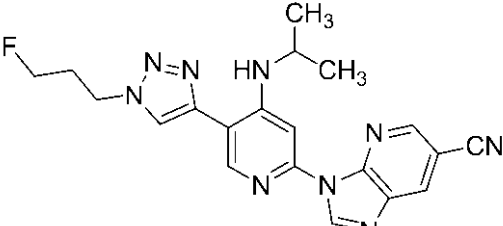
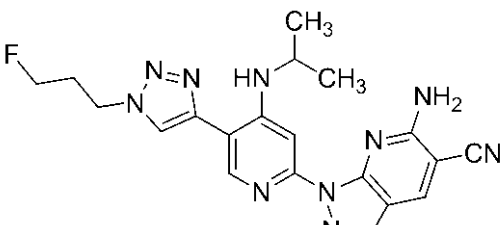
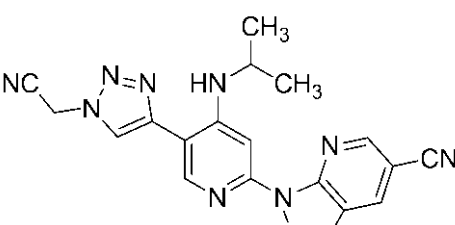
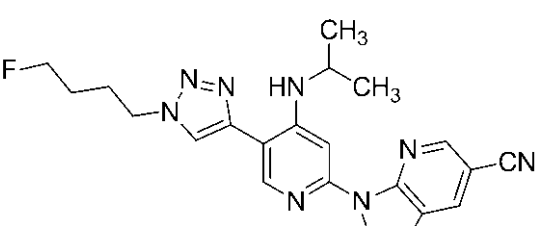
10

20

30

40

【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

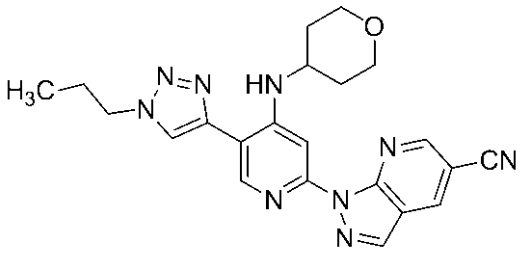
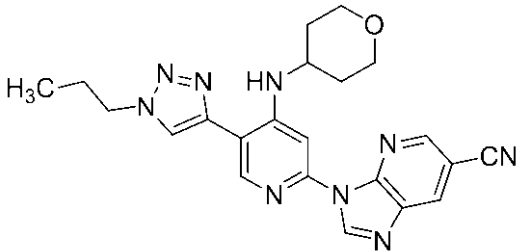
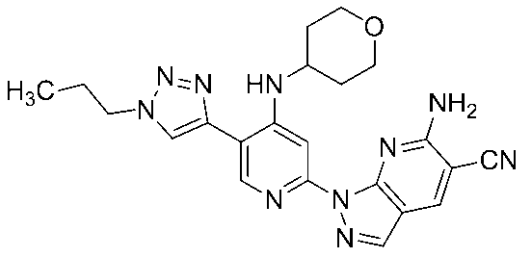
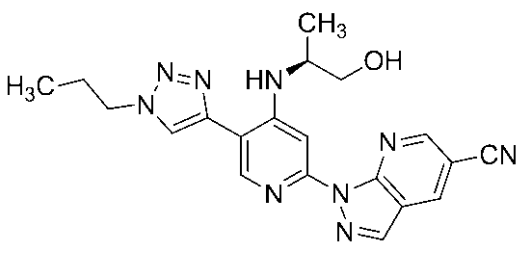
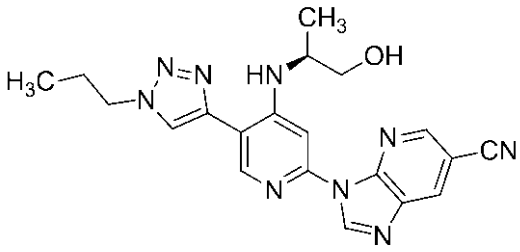
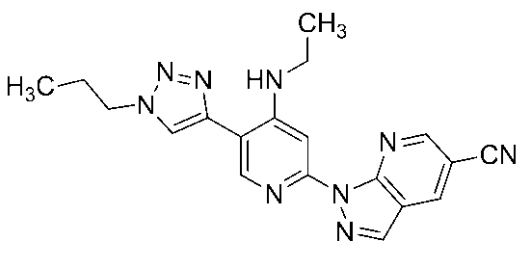
10

20

30

40

【表 1 2】

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

10

20

30

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

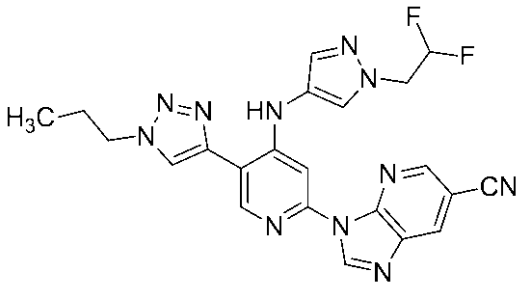
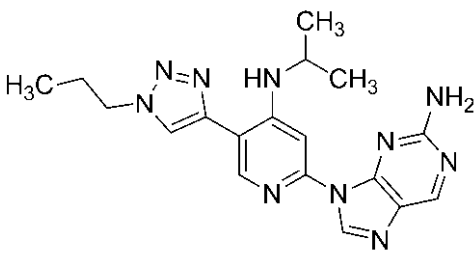
10

20

30

40

【表 1 4】

61		1.57	C	476.2
62		1.46	C	379.2

10

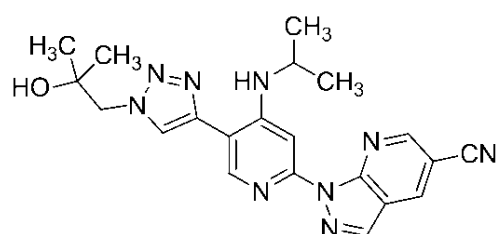
【 0 2 0 6 】

実施例 6 3

20

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】



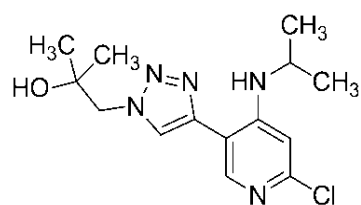
(6 3)

30

【 0 2 0 7 】

中間体 6 3 A : 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】



(6 3 A)

40

【 0 2 0 8 】

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 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 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

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。所望の生成物を含む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(125mg、0.403ミリモル、79%収率)を無色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)
 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)⁺

10

【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(43mg、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(30.0mg、0.208ミリモル)より合成された。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)
 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)

20

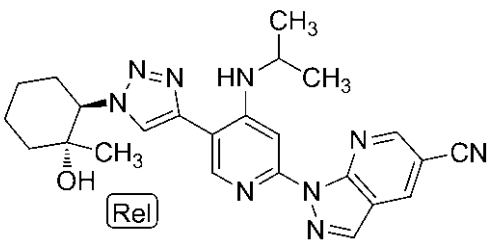
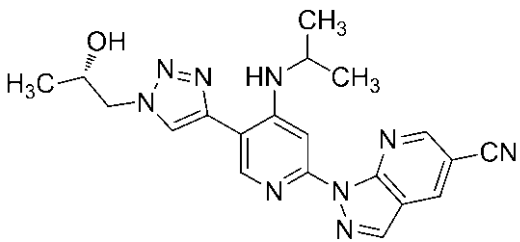
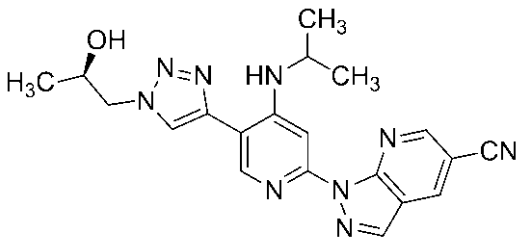
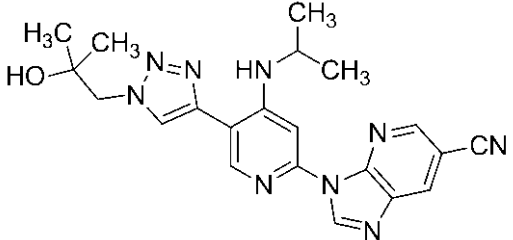
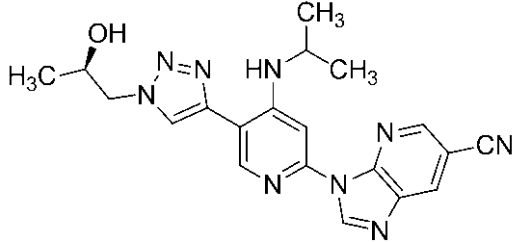
【0210】

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10A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】

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

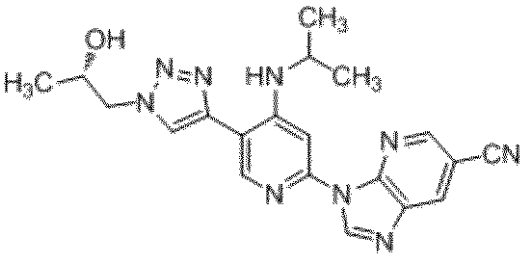
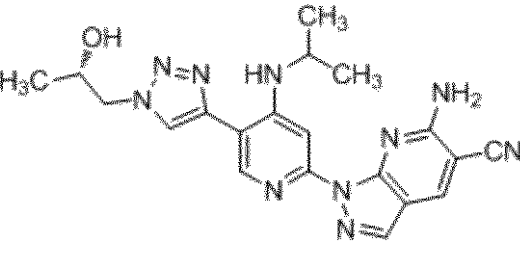
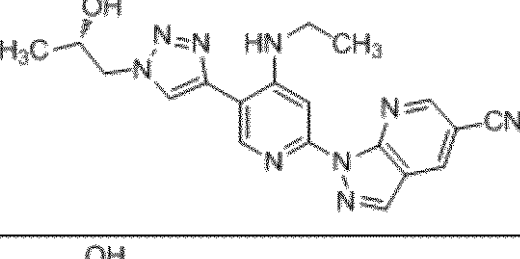
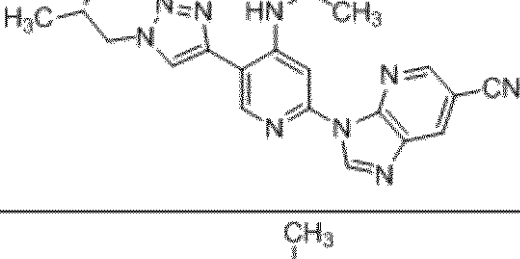
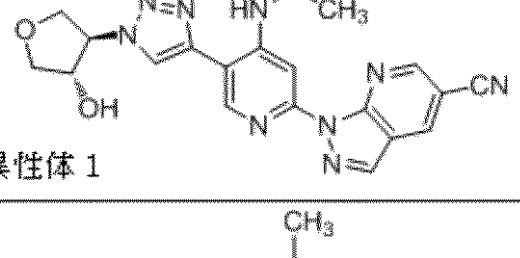
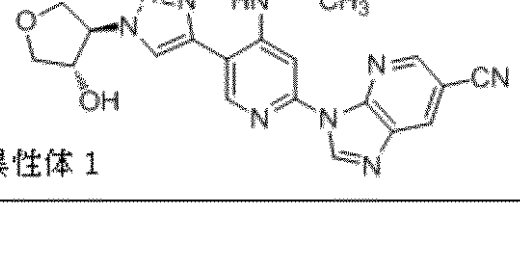
10

20

30

40

【表 16】

69		1.47	C	404.2
70		1.30	C	419.2
71		1.21	C	390.3
72		1.36	C	390.1
73	 異性体 1	1.40	C	432.3
74	 異性体 1	1.47	C	432.1

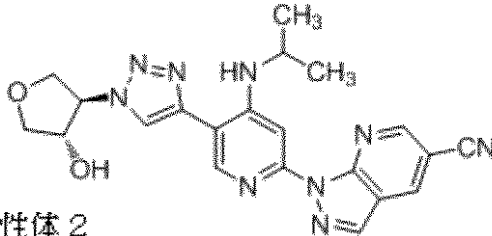
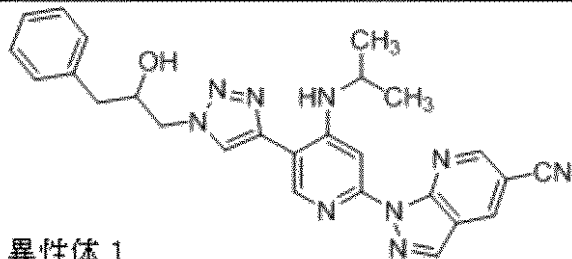
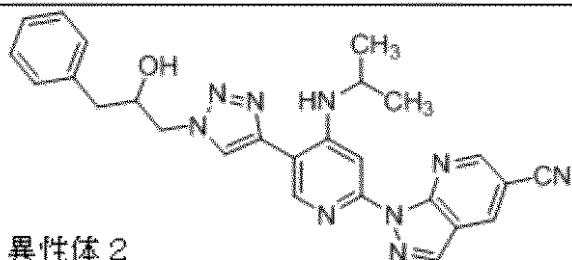
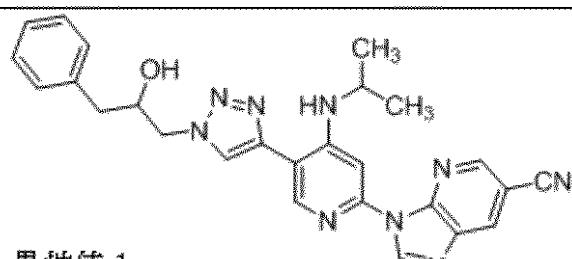
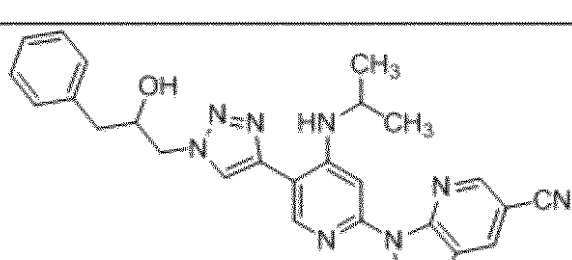
10

20

30

40

【表 17】

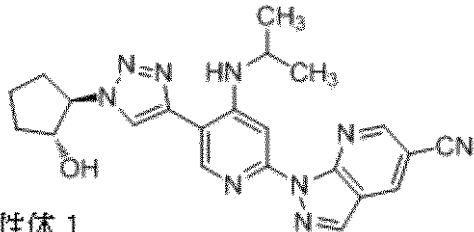
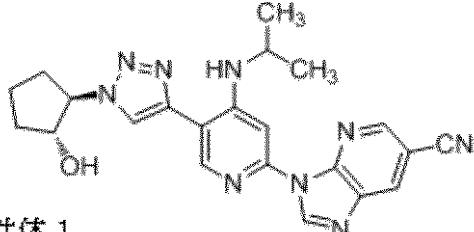
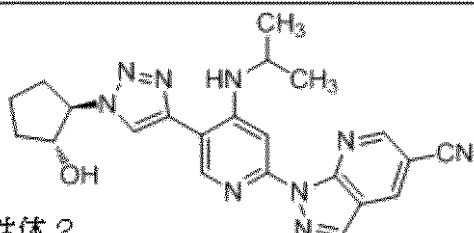
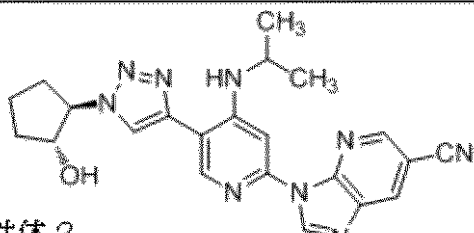
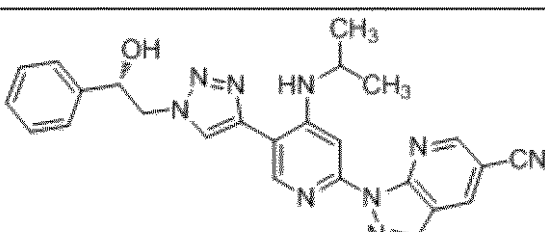
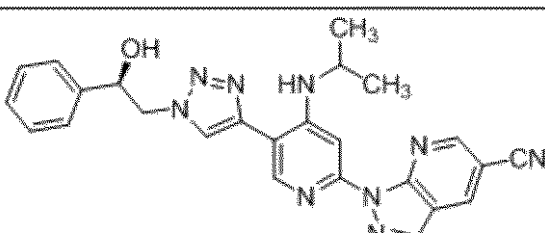
75	 <p>異性体 2</p>	1.41	C	432.1
76	 <p>異性体 1</p>	1.84	C	480.1
77	 <p>異性体 2</p>	1.84	C	480.3
78	 <p>異性体 1</p>	1.92	C	480.3
79	 <p>異性体 2</p>	2.05	C	479.9

10

20

30

【表 18】

80	 <p>異性体 1</p>	1.61	C	430.2
81	 <p>異性体 1</p>	1.69	C	430.3
82	 <p>異性体 2</p>	1.61	C	430.2
83	 <p>異性体 2</p>	1.69	C	430.1
84		1.43	C	466.0
85		1.75	C	466.3

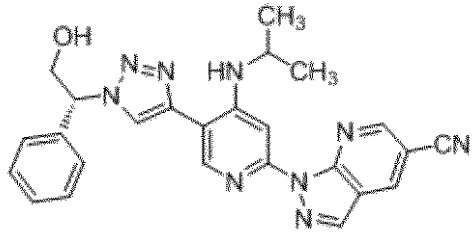
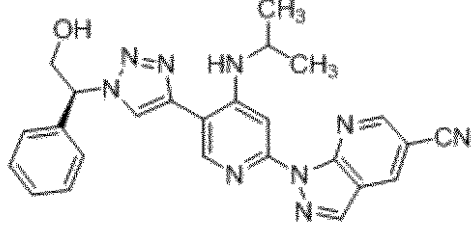
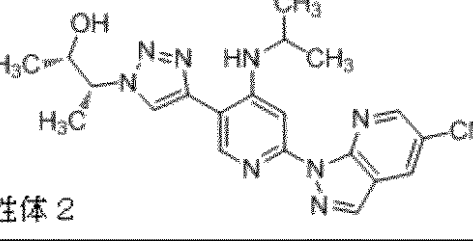
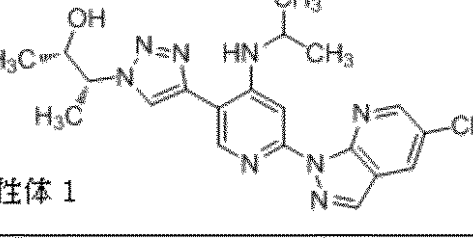
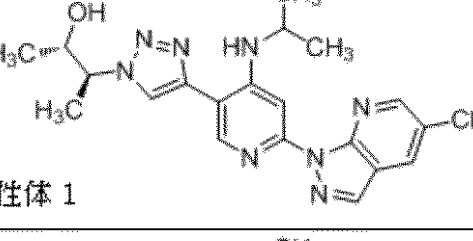
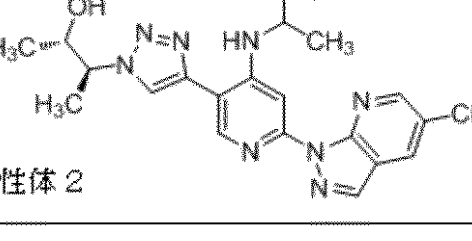
10

20

30

40

【表 19】

86		1.45	C	466.2
87		1.46	C	466.2
88	 異性体 2	1.30	D	418.0
89	 異性体 1	1.51	C	418.0
90	 異性体 1	1.30	D	418.0
91	 異性体 2	1.59	C	418.3

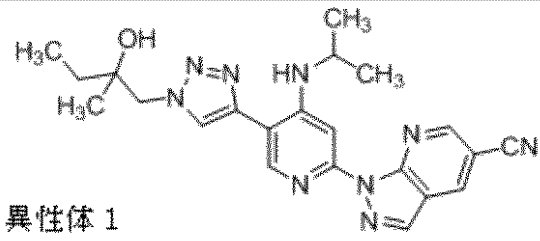
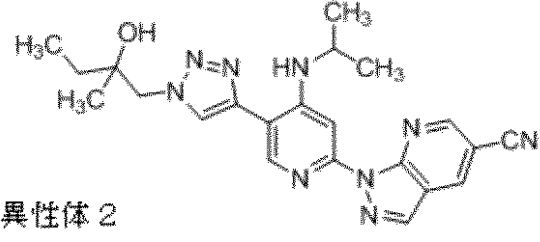
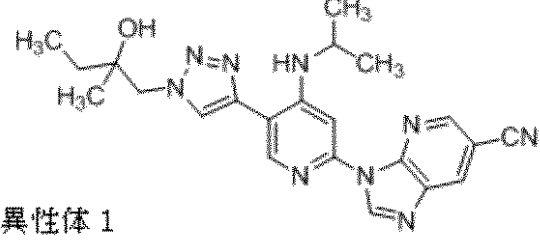
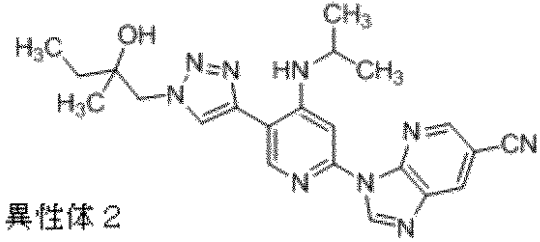
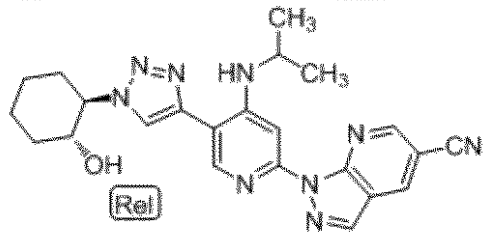
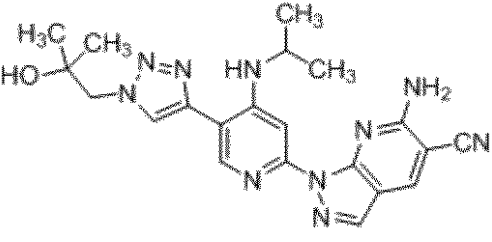
10

20

30

40

【表 20】

92	 異性体 1	1.64	C	432.2
93	 異性体 2	1.63	C	432.3
94	 異性体 1	1.72	C	432.2
95	 異性体 2	1.72	C	432.2
96	 	7.49	A	444.1
97	 	1.38	C	433.1

【0212】

実施例 98 および 99

エチル 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) アセタート (98) および (R) - tert - ブチル 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)

10

20

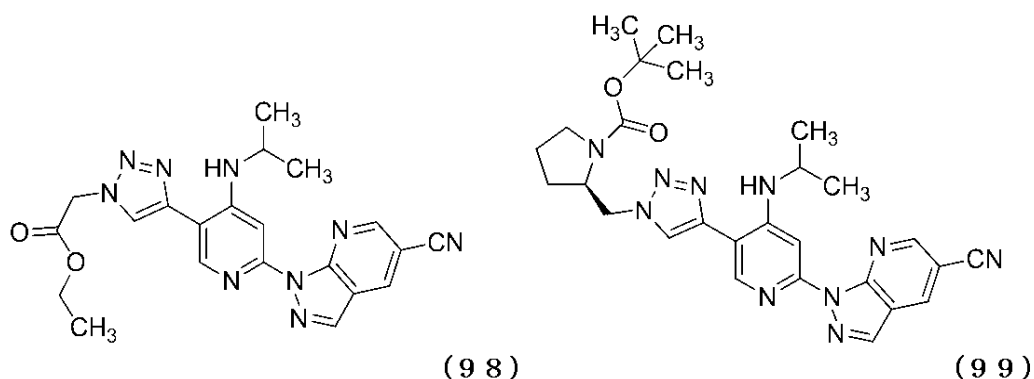
30

40

50

ピロリジン - 1 - カルボキシラート (99)

【化 8 5】

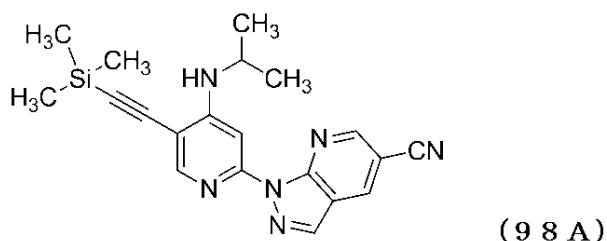


10

【 0 2 1 3 】

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 8 6】



20

【 0 2 1 4 】

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 ° 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。該混合物を真空下で濃縮し、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、真空下で濃縮した。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、真空下で濃縮し、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) 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)⁺

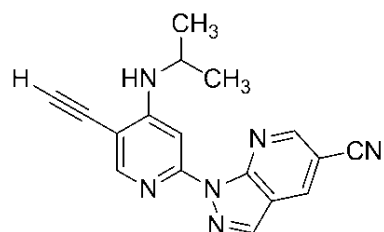
30

40

【 0 2 1 5 】

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】



(98B)

【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) - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (1.07 g、2.86ミリモル) の無水メタノール (5 mL) 中攪拌溶液を 0 に冷却し、炭酸カリウム (0.395 g、2.86ミリモル) で処理した。反応混合物を 0 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 (100 mL) 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 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、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 (625 mg、72 % 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) 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、5.13 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、3.91 (dq, J = 13.4、6.5 Hz, 1H)、3.58 (s, 1H)、1.38 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS 303.0 (M + H)⁺

【0217】

実施例 98:

密封したバイアルにて、エチル 2 - アジドアセタート (41.5 mg、0.112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 (17 mg、0.056ミリモル)、および銅粉末 (17.87 mg、0.281ミリモル) の 1 : 1 t - BuOH / 水 (0.4 mL) 中混合物を室温で 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。該混合物を濾過し、その粗材料を次の条件: カラム: ウォータース・エクスブリッジ C18、19 x 250 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 15 - 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 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エチル 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)アセタート・TFA (2.6 mg、8.3 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.05 (s, 1H)、9.02 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、5.55 (s, 2H)、4.24 (q, J = 7.3 Hz, 2H)、3.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H)、1.33 (d, J = 6.1 Hz, 6H)、1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS 432.3 (M + H)⁺; HPLC r_t = 1.71 分 (条件 C)

【0218】

実施例 99:

10

20

30

40

50

2ドラムのバイアルにて、(S)-tert-ブチル 2-(アジドメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(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℃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 x 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-ブチル 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-カルボキシレート(36 mg、62%収率)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆)(回転異性体) 9.05(s, 1H)、9.03(d, J=1.8 Hz, 1H)、8.77(s, 1H)、8.64(s, 1H)、8.61(br s., 1H)、8.38-8.25(m, 1H)、7.33(s, 1H)、4.66-4.45(m, 2H)、4.20(br s., 1H)、3.92-3.79(m, 1H)、3.32-3.18(m, 2H)、1.94(br s., 1H)、1.86-1.59(m, 3H)、1.45-1.27(m, 15H); LCMS 529.2(M+H)⁺; rt=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-ホ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】

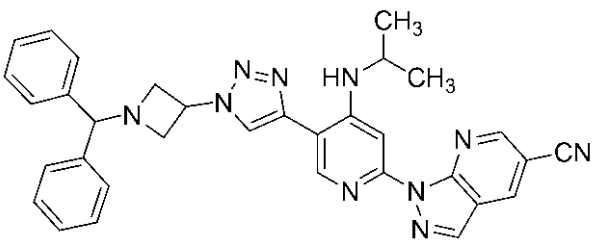
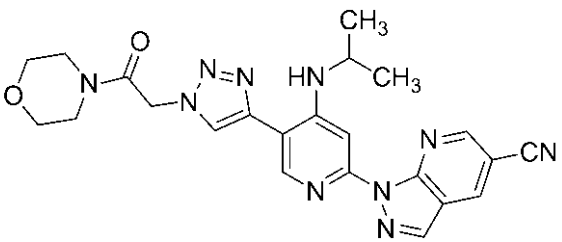
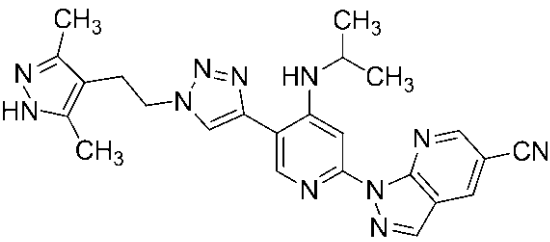
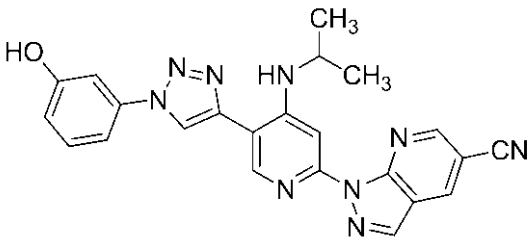
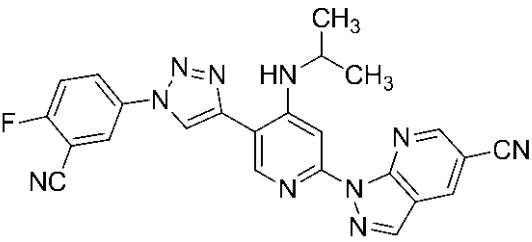
表5

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

10

20

30

40

【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

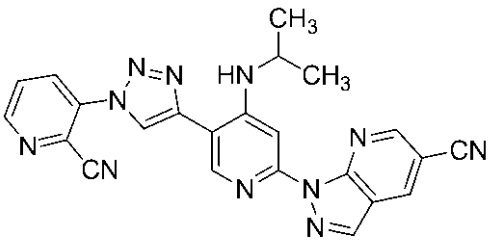
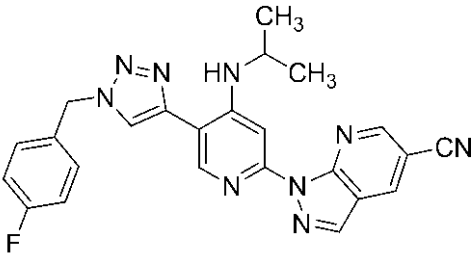
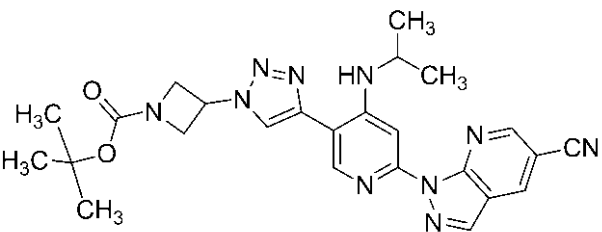
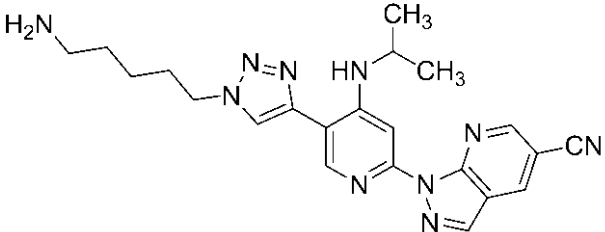
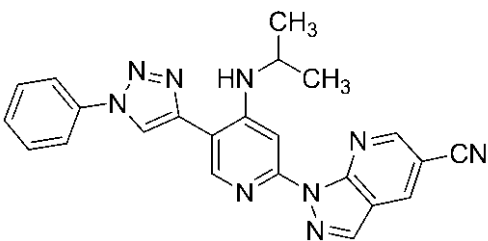
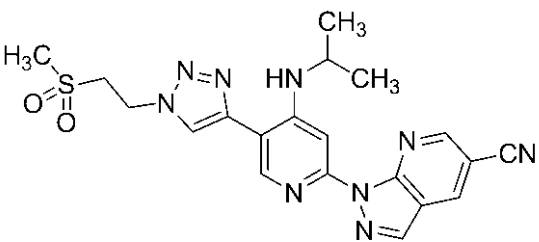
10

20

30

40

【表 2 3】

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

【 0 2 2 1 】

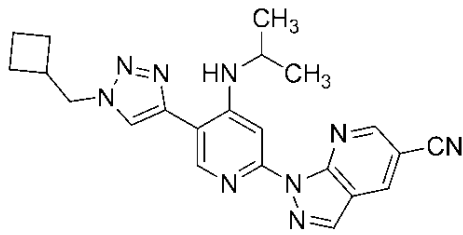
実施例 1 1 7

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)

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(21mg、0.323ミリモル)および(ブロモメチル)シクロブタン(0.033mL、0.295ミリモル)のDMF(0.1mL)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(28mg、0.093ミリモル)、THF(0.5mL)および水(0.3mL)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)(0.054mL、0.028ミリモル)および硫酸銅(II)(水中0.62M)(0.015mL、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、1mLの0.5M EDTA(pH8)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(0.5mL)で1回、そして酢酸エチル(1mL)で1回抽出した。有機相を合わせ、酢酸エチルで4mLに希釈し、次に0.5M EDTA(pH8)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:エクスブリッジ C18、19x200mm、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10-70%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-(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(37mg、73%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)

20

9.07(d, J=1.7Hz, 1H)、9.01(d, J=1.8Hz, 1H)、8.80(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.57(s, 1H)、7.56(s, 1H)、4.50(d, J=7.4Hz, 2H)、3.91(dd, J=12.6、6.4Hz, 1H)、2.85(dt, J=15.0、7.6Hz, 1H)、2.12-1.97(m, 2H)、1.94-1.77(m, 4H)、1.34(d, J=6.3Hz, 6H); LCMS 414.3(M+H)⁺; HPLC r_t=1.69分(条件D)

30

40

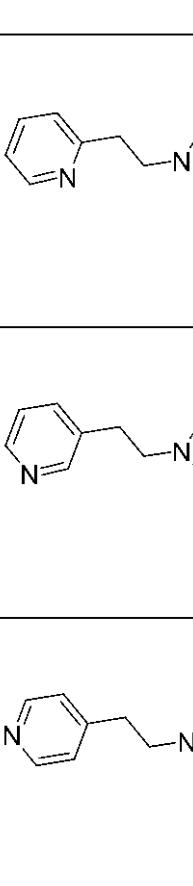
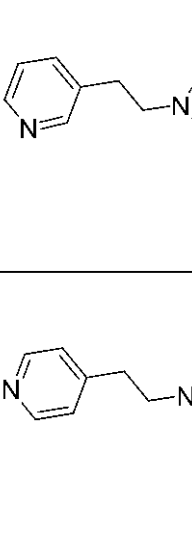
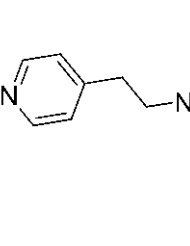
【0223】

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、(ブロメチル)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HClまたはHBr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

【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

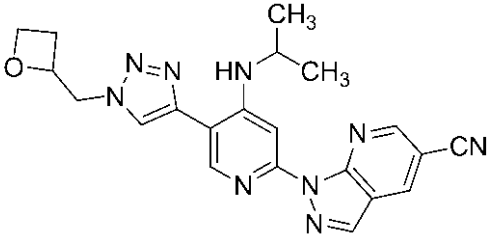
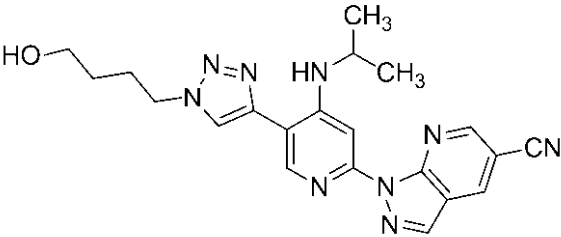
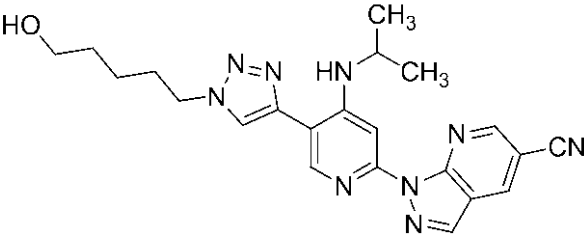
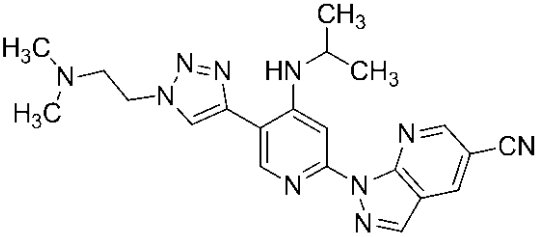
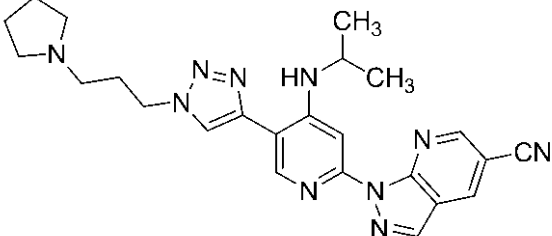
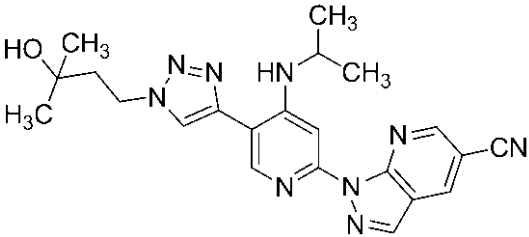
10

20

30

40

【表 2 5】

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

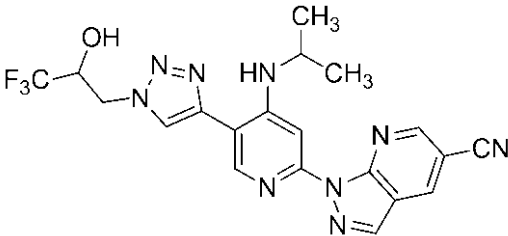
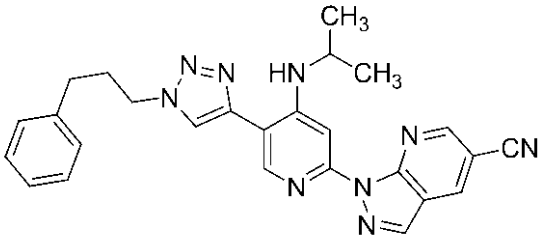
10

20

30

40

【表 2 6】

129		1.71	C	458.3
130		2.14	C	464.0

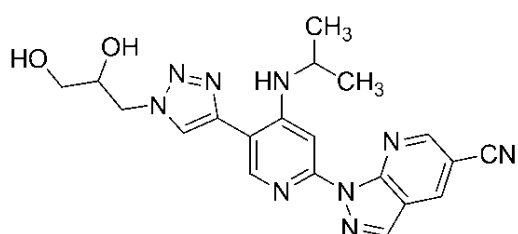
10

【 0 2 2 5 】

实施例 131

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】



(1 3 1)

【 0 2 2 6 】

密封したバイアルにて、グリシドール（0.026 mL、0.397 ミリモル）およびアジ化ナトリウム（26.7 mg、0.410 ミリモル）の1 : 1 t B u O H / 水（0.5 mL）中混合物を50 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（40 mg、0.132 ミリモル）、アスコルビン酸ナトリウム（11.4 mg、0.058 ミリモル）、硫酸銅（II）（5.28 mg、0.033 ミリモル）、および T H F（0.2 mL）で処理した。反応混合物を50 で20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：エクスブリッジ C 18、19 x 200 mm、5 μ m 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 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含む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 mg、16 % 収率）を得た。¹ H N M R（500 M H z、D M S O - d₆） 9.04（s, 1 H）、9.02（s, 1 H）、8.76（s, 1 H）、8.

40

50

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

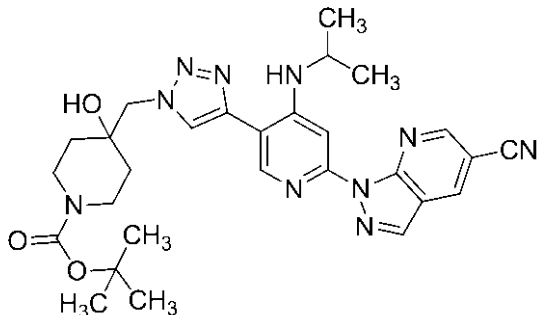
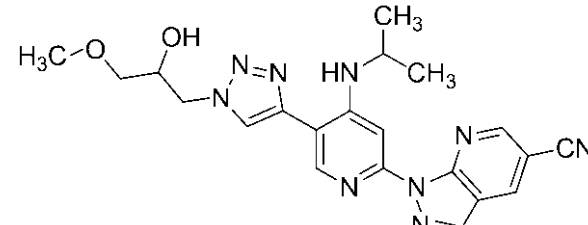
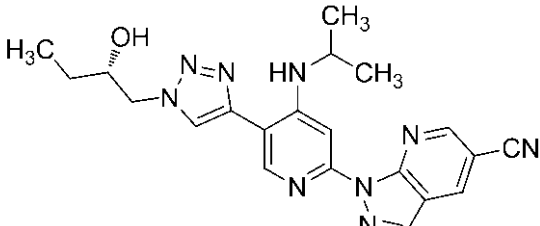
【0227】

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

10

20

30

40

【表 2 8】

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

10

20

【 0 2 2 9 】

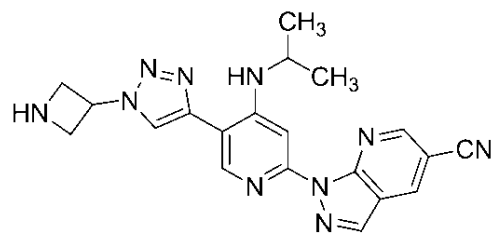
実施例 1 3 8

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]

30

ピリジン - 5 - カルボニトリル

【 化 9 0 】



(138)

【 0 2 3 0 】

40

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 - カルボキシレート (4 1 5 m g 、 0 . 8 2 9 ミリモル) のジクロロメタン / T F A (2 : 1) (9 m L) 中溶液を窒素雰囲気下にて 1 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。反応混合物を真空下で濃縮させ、残渣をジクロロメタン (1 0 m L) から 3 回濃縮し、残りの T F A を除去した。その残渣をジクロロメタン (3 0 m L) に溶かし、その混濁溶液を半飽和の炭酸水素ナトリウム (2 0 m L) 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

50

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, 1H)、9.03(d, J = 1.3 Hz, 1H)、8.97(s, 1H)、8.66(s, 1H)、8.59(s, 1H)、8.22(d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.39(s, 1H)、5.73(t, J = 7.4 Hz, 1H)、4.55(br s., 4H)、3.99 - 3.83(m, 1H)、1.33(d, J = 6.3 Hz, 6H); LCMS 401.3(M + H)⁺; HPLC r t = 1.21分(条件C)

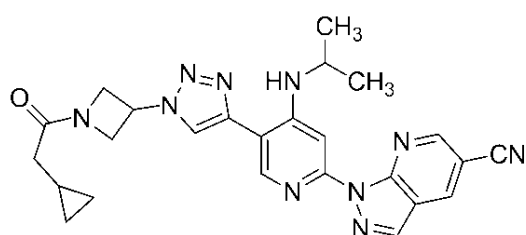
【0231】

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：エクスブリッジ C18、19 x 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。所望の生成物を含む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 - (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) 8.90(s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.86(s, 1H)、8.48(s, 1H)、8.46(s, 1H)、8.08(d, J = 6.7 Hz, 1H)、7.20(s, 1H)、5.56 - 5.43(m, 1H)、4.59(t, J = 8.7 Hz, 1H)、4.43 - 4.37(m, 1H)、4.34(t, J = 9.1 Hz, 1H)、4.22 - 4.09(m, 1H)、3.81 - 3.66(m, 1H)、1.95(d, J = 6.6 Hz, 2H)、1.17(d, J = 5.7 Hz, 6H)、0.92 - 0.78(m, 1H)、0.33(d, J = 7.7 Hz, 2H)、0.00(d, J = 4.1 Hz, 2H); LCMS 483.3(M + H)⁺; HPLC r t = 1.65分(条件C)

30

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 - シクロプロ

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。

【 0 2 3 4 】

表 8

【 表 2 9 】

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

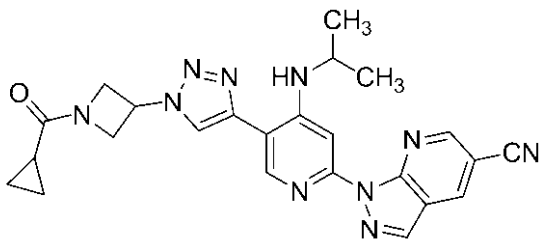
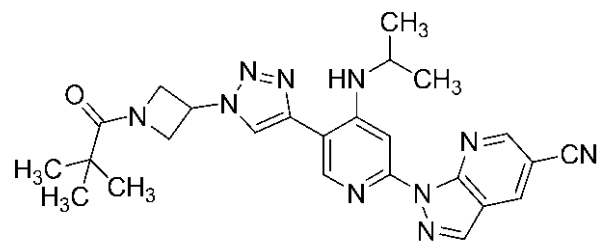
10

20

30

40

【表 3 0】

145		1.24	C	469.1
146		1.41	C	485.1

10

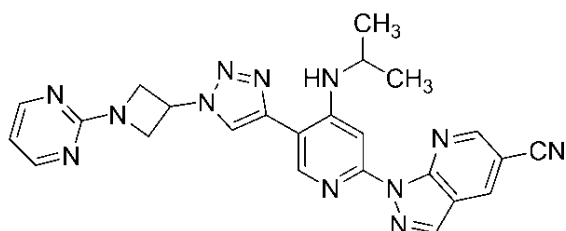
【 0 2 3 5】

実施例 1 4 7

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 9 2】



(1 4 7)

30

【 0 2 3 6】

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 (4 3 m g 、 0 . 1 0 7 ミリモル) およびヒューニッヒ (Hunig) 塩基 (0 . 0 5 6 m L 、 0 . 3 2 2 ミリモル) の D M F (0 . 5 m L) 中溶液を 2 - クロロピリミジン (1 6 m g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 8 0 で 2 時間攪拌し、その時点で L C M S 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：エクスブリッジ C 1 8 、 1 9 x 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：1 5 分間にわたって 2 0 - 6 0 % B とし、次に 1 0 0 % B で 4 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。所望の生成物を含む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 (1 1 m g 、 2 0 % 収率) を得た。L C M S (方法 D) は 4 7 9 . 3 (M + H) ⁺、r t = 1 . 2 4 分を検出する。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 1 5 (s , 1 H) 、 9 . 0 5 (s , 1 H) 、 9 . 0 2 (s , 1 H) 、 8 . 6 4 (b r s . , 2 H) 、 8 . 4

40

50

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

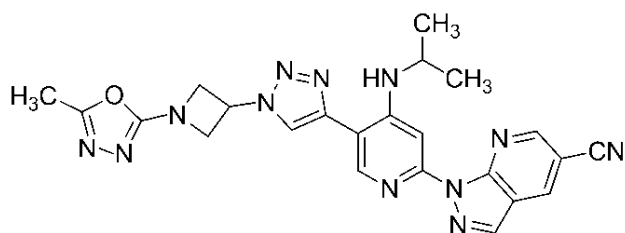
【0237】

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) - 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

10

【化93】



(148)

【0238】

20

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) - 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 (60mg、0.120ミリモル) を 1 : 1 ジクロロメタン / TFA (2mL) 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 基が完全に除去されたことを示した。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 (2mL) に溶かし、混合物をヒューニツヒ塩基 (0.105mL、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 (29.3mg、0.180ミリモル) で処理した。反応混合物を 100 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：エクスブリッジ C18、19 x 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：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：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 - (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 (24mg、41% 収率) を得た。¹H NMR (500MHz、DMSO - d₆) 9.13 (s, 1H)、9.05 (s, 1H)、9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、8.63 (d, J = 9.7 Hz, 2H)、8.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、5.81 (quint, J = 5.5、2.4 Hz, 1H)、4.70 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、4.54 (dd, J = 8.8、5.3 Hz, 2H)、3.88 (dsxt, J = 13.0、6.5 Hz, 1H)、2.39 (s, 3H)、1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H); LCMS 483.0 (M + H)⁺; HPLC rt = 1.27分 (条件D)

30

40

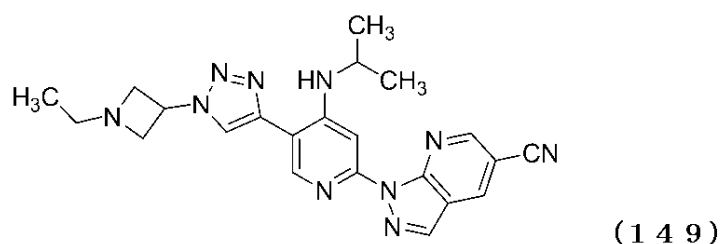
【0239】

実施例149

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

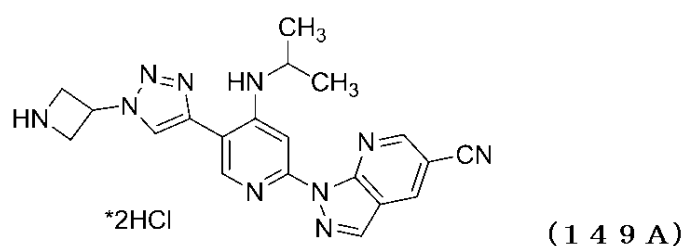
50

, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル
【化 9 4】



【0240】

中間体 149A : 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・2 H C l
【化 9 5】



【0241】

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 (82 mg、0.164 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液を H C l (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 L C M S 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) - 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 H C l を無色の固体として得た。L C M S 401.1 (M + H) +

【0242】

実施例 149 :

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・2 H C l (39 mg、0.082 ミリモル)、アセトアルデヒド (T H F 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 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。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、ついで真空下で濃縮した。その粗材料を次の条件 : カラム : エクスブリッジ C18、19 x 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 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含む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) - 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

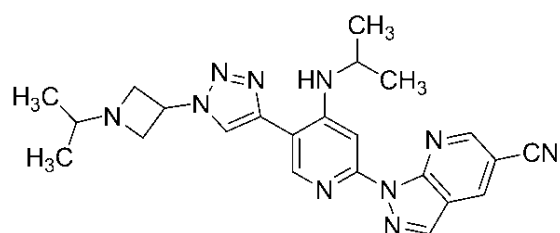
ル (4 m g 、 9 . 1 5 マイクロモル、 1 1 . 1 0 % 収率) を得た。 ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) 9 . 0 2 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 9 9 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 9 7 (s , 1 H) 、 8 . 6 2 (s , 1 H) 、 8 . 6 1 (s , 1 H) 、 8 . 2 4 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 3 2 (s , 1 H) 、 5 . 3 3 (\text{quin} 、 J = 6 . 6 H z , 1 H) 、 3 . 9 1 - 3 . 8 2 (m , 1 H) 、 3 . 7 9 (t , J = 7 . 6 H z , 2 H) 、 3 . 4 9 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 2 . 5 5 (q , J = 7 . 3 H z , 2 H) 、 1 . 3 0 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) 、 0 . 9 4 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) ; LCMS 4 2 9 . 3 (M + H) ^ + ; HPLC r t = 1 . 5 3 分 (条件 C)

【 0 2 4 3 】

実施例 1 5 0

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 9 6 】



【 0 2 4 4 】

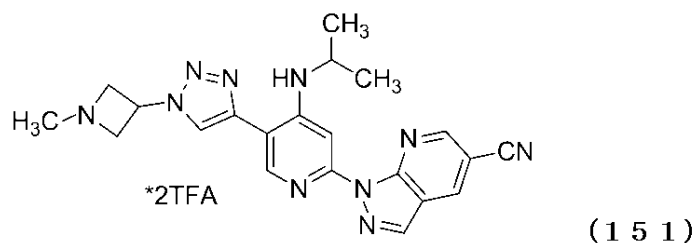
標記化合物は、実施例 1 4 9 にて記載される方法を用い、アセトアルデヒドの代わりにアセトンを用いて調製された。 LCMS 4 4 3 . 1 (M + H) ^ + ; HPLC r t = 1 . 6 8 分 (条件 C)

【 0 2 4 5 】

実施例 1 5 1

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 TFA

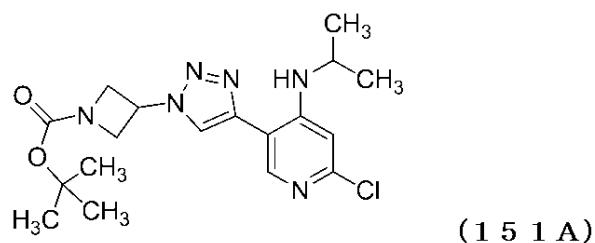
【 化 9 7 】



【 0 2 4 6 】

中間体 1 5 1 A : 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 9 8 】



10

20

30

40

50

【 0 2 4 7 】

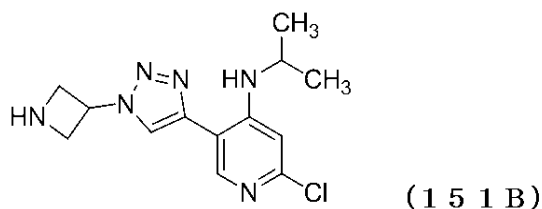
tert - ブチル 3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートは、中間体 1 0 E に記載の条件を用いて、tert - ブチル 3 - アジドアゼチジン - 1 - カルボキシレート、および 2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミンより調製された。LCMS 393.4 (M + H)⁺

【 0 2 4 8 】

中間体 1 5 1 B : 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 9 9 】

10



【 0 2 4 9 】

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 - カルボキシレート (150 mg、0.382 ミリモル) を 2 : 1 DCM / TFA (3 mL) に溶かした。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。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)⁺

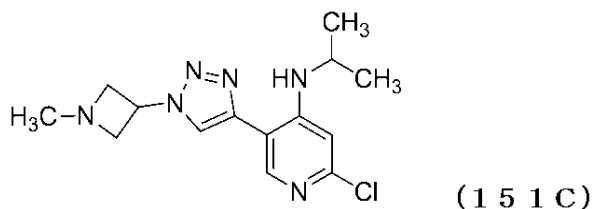
20

【 0 2 5 0 】

30

中間体 1 5 1 C : 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 1 0 0 】



【 0 2 5 1 】

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) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (63 mg、88% 収率) を無色の固体として得た。LCMS 307.1 (M+H)⁺

【0252】

実施例 151:

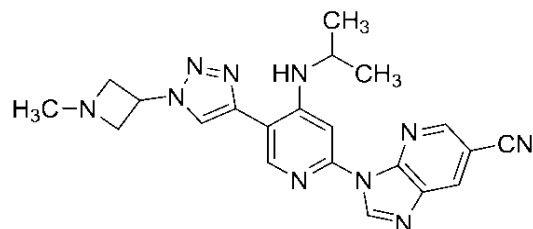
実施例 151 は、実施例 10 に記載の条件を用い、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - (1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン、および 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.06 (s, 1 H)、9.05 - 8.97 (m, 2 H)、8.67 (s, 1 H)、8.60 (s, 1 H)、8.30 (br s., 1 H)、7.43 (s,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

【化 101】



(152)

【0254】

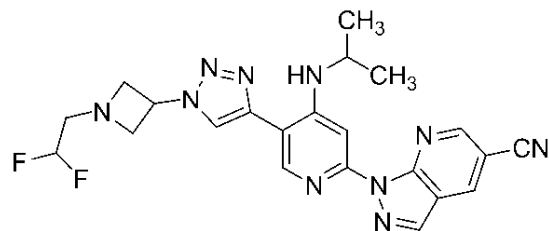
実施例 152 は、実施例 151 にて記載される一般的条件に従って、1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルの代わりに 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリルを用いて調製された。LCMS 415.2 (M+H)⁺; HPLC rt = 1.47 分

【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) - 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

【化 102】

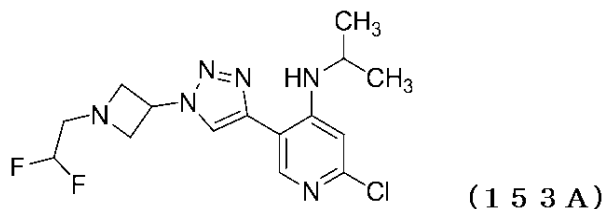


(153)

【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) - 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

【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 - カルボキシレート (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、つづいて 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 ° 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。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 / ジクロロメタンの勾配を用いて 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 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 - (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、クロロホルム - d) 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)

【0258】

実施例 153 :

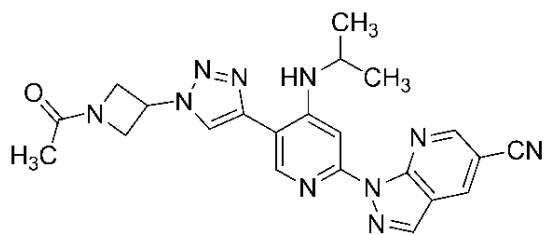
実施例 153 は、実施例 10 にて記載される条件を用い、2 - クロロ - 5 - (1 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン、および 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。LCMS 465.2 (M + H)⁺; HPLC *r*_t = 1.84 分 (条件 C) ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.04 (br s., 2 H)、9.02 (s, 1 H)、8.64 (br s., 2 H)、8.26 (d, J = 7.0 Hz, 1 H)、7.34 (br s., 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)

【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 - トリアゾール

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 1 0 4】



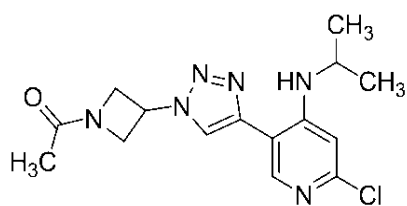
(154)

10

【0260】

中間体 154 A : 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 1 0 5】



(154A)

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 - カルボキシレート (3 0 7 m g 、 0 . 7 8 1 ミリモル) のジクロロメタン / T F A (2 : 1) (9 m L) 中溶液を窒素雰囲気下で 1 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。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (1 0 m L) から 3 回濃縮し、残りの T F A を除去した。その残渣をジクロロメタン (5 m L) に溶かし、T E A (0 . 5 4 5 m L 、 3 . 9 1 ミリモル) で、つづいて無水酢酸 (0 . 0 8 1 m L 、 0 . 8 6 0 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 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。その残渣を 8 . 5 % 、 ついで 1 0 % 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。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で濃縮し、3 6 5 m g の粘着製固体を得た。該材料を酢酸エチル (1 5 m L) に溶かし、該溶液を 1 0 % 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 E t ₃ N · T F A 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 (2 3 3 m g 、 8 9 % 収率) を無色の固体として得た。L C M S 3 3 5 . 0 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d)

30

8 . 2 1 (s , 1 H) 、 8 . 0 9 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 0 4 (s , 1 H) 、 6 . 6 1 (s , 1 H) 、 5 . 4 7 (t t , J = 7 . 9 、 5 . 3 H z , 1 H) 、 4 . 8 0 - 4 . 6 1 (m , 3 H) 、 4 . 5 0 (d d , J = 1 0 . 7 、 5 . 2 H z , 1 H) 、 3 . 7 7 (d q , J = 1 3 . 1 、 6 . 5 H z , 1 H) 、 2 . 0 0 (s , 3 H) 、 1 . 3 6 (d , J = 6 . 4 H z , 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 rt 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)

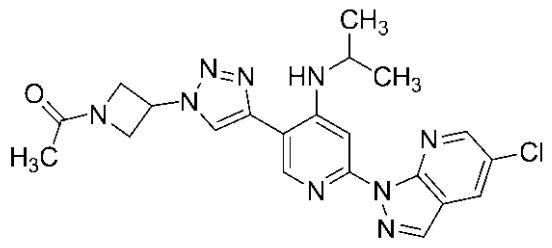
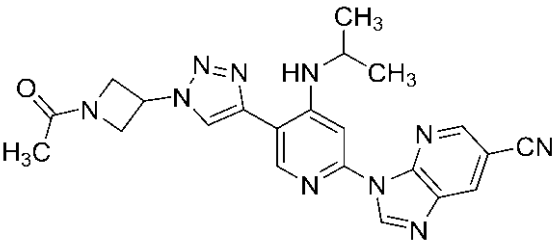
【0263】

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

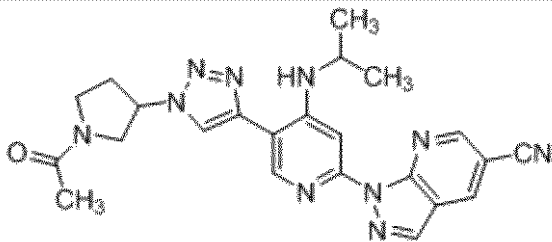
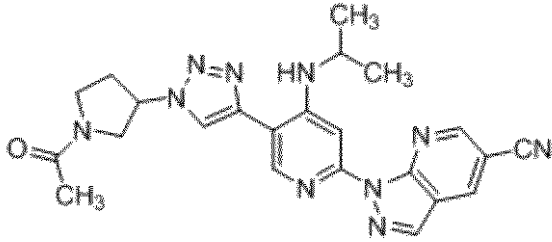
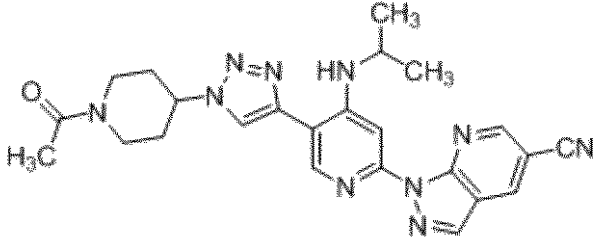
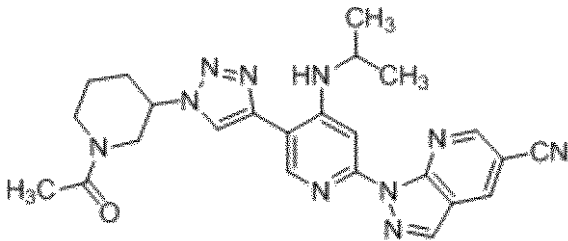
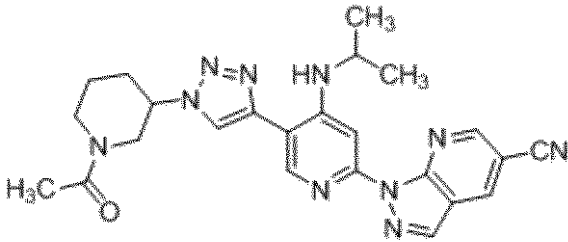
10

20

30

40

【表 3 2】

Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
157	 エナンチオマー 1	1.20	D	457.3
158	 エナンチオマー 2	1.20	D	457.3
159		1.49	C	471.2
160	 エナンチオマー 1	1.31	D	471.3
161	 エナンチオマー 2	1.31	D	471.3

【 0 2 6 5 】

実施例 1 6 2

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

10

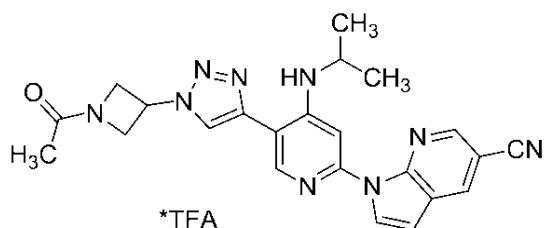
20

30

40

50

【化 1 0 6】



(162)

【0266】

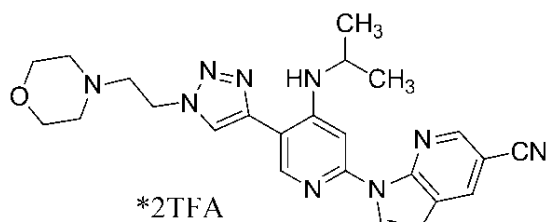
5 mL のマイクロ波用バイアルにて、1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エタノン (31 mg、0.093 ミリモル)、1 H - ピロロ [2,3 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (19.88 mg、0.139 ミリモル)、および炭酸カリウム (25.6 mg、0.185 ミリモル) の DMA (2 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供し、次にキサントホス (10.72 mg、0.019 ミリモル) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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 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 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：エクスブリッジ C18、19 x 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。所望の生成物を含む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 - d_6) 9.07 (brs., 1H)、8.82 (brs., 1H)、8.69 (brs., 1H)、8.58 (brs., 1H)、8.52 (brs., 1H)、8.08 (brs., 1H)、6.90 (brs., 1H)、5.62 (brs., 1H)、4.75 (brs., 1H)、4.55 (brs., 1H)、4.46 (brs., 1H)、4.27 (brs., 1H)、3.91 (brs., 1H)、1.87 (brs., 3H)、1.37 (brs., 6H)

【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 1 0 7】



(163)

【0268】

10

20

30

40

50

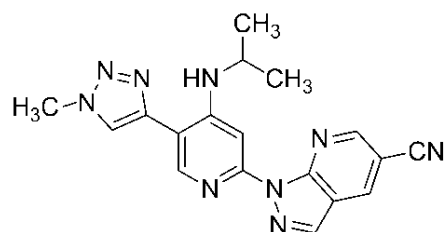
実施例 163 は、実施例 162 について概説される条件を用い、1 - (3 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)エタノンの代わりに 2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - (2 - モルホリノエチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)ピリジン - 4 - アミンを用いて調製された。LCMS (方法 C) は 458.3 (M + H)⁺、rt = 1.87 分を検出した。¹H NMR (500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

【0269】

実施例 164

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

【化108】

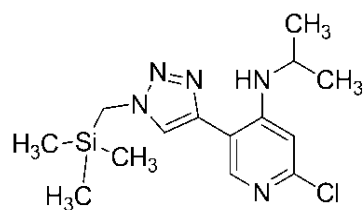


(164)

【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) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル)ピリジン - 4 - アミン

【化109】



(164A)

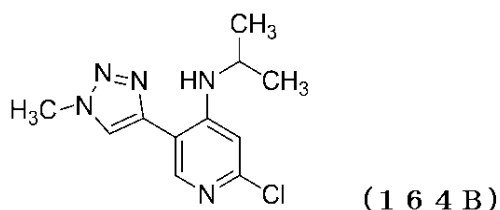
【0271】

2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 - ((トリメチルシリル)メチル) - 1H - 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)⁺

【0272】

中間体 164B: 2 - クロロ - 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

【化 1 1 0】



【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 (1 6 0 m g 、 0 . 4 9 4 ミリモル) および水 (0 . 0 1 8 m L 、 0 . 9 8 8 ミリモル) の T H F (5 m L) 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 (T H F 中 1 M 溶液) (0 . 5 9 3 m L 、 0 . 5 9 3 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 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、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、1 2 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。所望の生成物を含む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 (8 4 m g 、 6 7 % 収率) を得た。L C M S 2 5 2 . 1 (M + H) ⁺

10

20

【0274】

実施例 1 6 4 :

実施例 1 6 4 は、実施例 1 0 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。L C M S 3 6 0 . 2 (M + H) ⁺ ; H P L C r t = 1 . 4 9 分 (条件 C) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 0 2 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 9 8 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 7 1 (s , 1 H) 、 8 . 6 2 (s , 1 H) 、 8 . 5 5 (s , 1 H) 、 8 . 2 3 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 3 2 (s , 1 H) 、 4 . 1 6 (s , 3 H) 、 3 . 8 5 (d q , J = 1 2 . 8 、 6 . 4 H z , 1 H) 、 1 . 3 0 (d , J = 6 . 1 H z , 6 H)

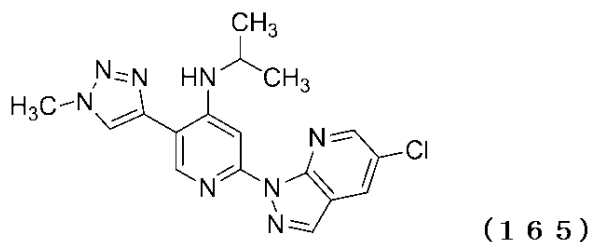
30

【0275】

実施例 1 6 5

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 1 1 1】



40

【0276】

実施例 1 6 5 は、実施例 1 6 4 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。L C M S 3 6 9 . 1 (M + H) ⁺ ; H P L C r t = 1 . 7 6 分 (条件 C) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 8 2 (s , 1 H) 、 8 . 8 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 8 . 6 2 (s , 2 H) 、 8

50

. 5 2 (b r s . , 1 H)、7.7 8 (b r s . , 1 H)、4.1 8 (s , 3 H)、4.0 1 - 3.9 1 (m , 1 H)、1.3 7 (d , J = 6.4 H z , 6 H)

【 0 2 7 7 】

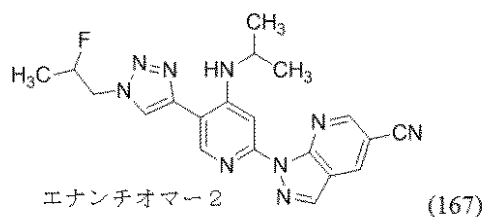
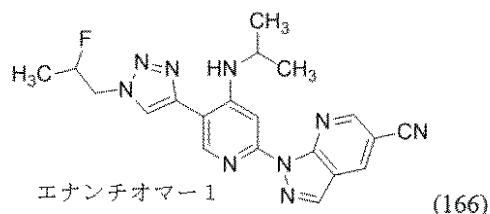
実施例 1 6 6 および 1 6 7

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) (1 6 6) 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 1 1 2 】

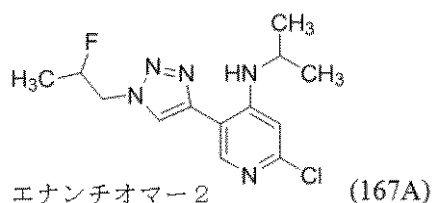
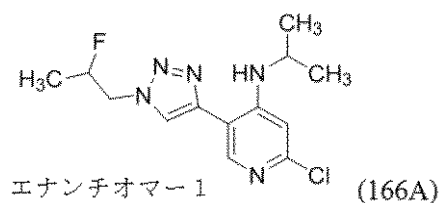


20

【 0 2 7 8 】

中間体 1 6 6 A および 1 6 7 A :

【 化 1 1 3 】



30

【 0 2 7 9 】

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 6 3 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) (0.2 6 g、0.8 7 9 ミリモル) の無水ジクロロメタン (1 0 m L) 中攪拌溶液を - 7 8 に冷却し、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.1 3 9 m L、1.0 5 5 ミリモル) で処理した。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次に室温にし、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。メタノールを 2 滴添加し、残りのいずれの D A S T 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 1 9 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 M P L C を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含む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 (0.1 5 g、5 7 % 収率) を得た。L C M S 2 9 8.1 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z、クロロホルム - d) 8.2 2 (s , 1 H)、8.1 6 (d , J =

40

50

6.6 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、6.60 (s, 1H)、5.10 (dq, 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 x 25 cm、5 μm)；BPR圧：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 x 25 cm、5 μm、#810291)；BPR圧：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156 mg、15.6 mg / mL；スループット：585 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 rt = 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：

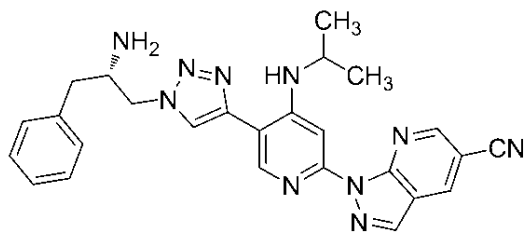
実施例167は、実施例166にて記載される条件を用い、2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー1)の代わりに2-クロロ-5-(1-(2-フルオロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-N-イソプロピルピリジン-4-アミン(エナンチオマー2)を用いて調製された。LCMS (方法C)は406.3 (M+H)⁺、rt = 1.67分を検出した。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.02 (s, 1H)、8.99 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.62 (s, 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 1 1 4】



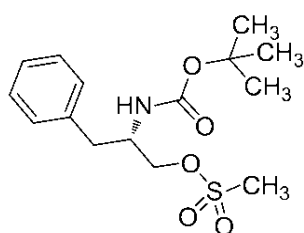
(168)

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 1 1 5】



(168A)

20

【0285】

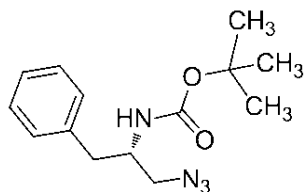
2 ドラムのバイアルにて、(S) - tert - ブチル (1 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (283 mg、1.126 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.314 mL、2.252 ミリモル) のジクロロメタン (5 mL) 中の攪拌溶液を 5 に冷却し、塩化メタンスルホン (0.097 mL、1.239 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を室温にし、3 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。溶媒を窒素流で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶かした。その混濁した溶液を水で 1 回、1 N 水酸化ナトリウムで 2 回、1 N 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 (290 mg、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 1 1 6】



(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 (290 mg、0.880 ミリモル) およびアジ化ナトリウム (68.7 mg、1.056 ミリモル) の無水 DMF (2 mL) 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 (15 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、ついで硫酸ナトリウム

50

で乾燥させ、真空下で濃縮して223mg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。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(130mg、53%収率)を無色の油状物として得た。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d)

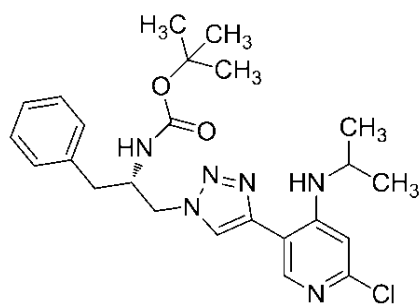
7.37-7.30(m, 2H)、7.28-7.18(m, 3H)、4.66(brs, 1H)、3.99(brs, 1H)、3.51-3.40(m, 1H)、3.38-3.26(m, 1H)、2.98-2.85(m, 1H)、2.85-2.75(m, 1H)、1.45(s, 9H)

10

【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)-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117】



(168C)

20

【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)-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、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-エチル-N-イソプロピルピリジン-4-アミンより調製された。LCMS

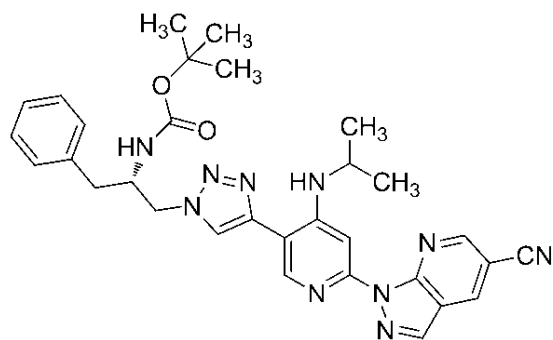
471.2(M+H)⁺

30

【0290】

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

【化118】



(168D)

40

【0291】

(S)-tert-ブチル(1-(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-

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。LCMS 579.3 (M + H) ⁺

【 0 2 9 2 】

実施例 1 6 8 :

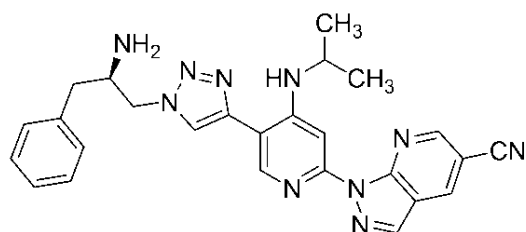
(S) - tert - ブチル (1 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - フェニルプロパン - 2 - イル) カルバマート (45 mg、0.078 ミリモル) を 1 : 1 TFA / ジクロロメタン (3 mL) に溶かし、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を真空下で濃縮し、その残渣をジクロロメタンから 2 回濃縮して残りの TFA を除去した。その粗材料を次の条件 : カラム : エクスブリッジ C 18、19 x 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 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) - 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 TFA (25 mg、45 % 収率) を得た。LCMS 479.3 (M + H) ⁺ ; HPLC *r* _t = 1.14 分 (条件 D) ; ¹ H NMR (500 MHz、DMSO - 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)

【 0 2 9 3 】

実施例 1 6 9

(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 1 1 9 】



(1 6 9)

【 0 2 9 4 】

実施例 1 6 9 は、実施例 1 6 8 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 : エクスブリッジ C 18、19 x 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、次胃 100 % B で 10 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を得た。LCMS

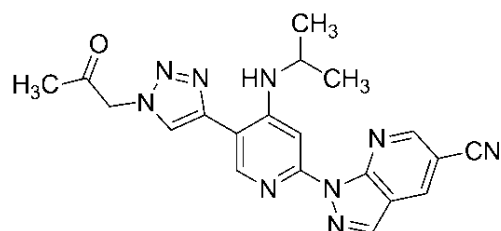
479.3 (M+H)⁺; HPLC rt = 1.75分 (条件C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (s, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、8.59 (s, 1H)、8.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、7.40 - 7.22 (m, 6H)、4.57 - 4.47 (m, 1H)、4.42 (dd, J = 13.8、7.7 Hz, 1H)、3.87 (dq, J = 12.6、6.5 Hz, 1H)、2.87 - 2.78 (m, 1H)、2.77 - 2.69 (m, 1H)、1.32 (d,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

【化120】



(170)

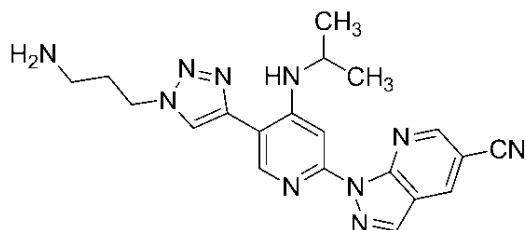
【0296】

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) - 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 (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・ベルヨージナン (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。所望の生成物を含む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1M NaOH (1 mL) で2回、そしてブラインで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。所望の生成物を含む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) - 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 (17 mg、42%収率) を無色の固体として得た。LCMS 402.1 (M+H)⁺; HPLC rt = 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

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 1 2 1】



(171)

10

【0298】

密封したバイアルにて、アジ化ナトリウム (4 3 . 0 m g 、 0 . 6 6 2 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 (1 5 8 m g 、 0 . 6 6 2 ミリモル)
) の D M F (0 . 2 m L) 中の攪拌溶液を 8 0 ° で 1 6 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 (4 0 m g 、 0 . 1
 3 2 ミリモル) 、アスコルビン酸ナトリウム (5 . 2 4 m g 、 0 . 0 2 6 ミリモル) および
 1 : 1 t B u O H / 水 (1 m L) 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 (I I) (2 . 1 1 2 m g 、 0 . 0 1 3 ミリモル) で処理し、該バイアルを密封し、
 反応混合物を 5 0 ° で 4 0 分間、次に室温で 3 時間攪拌し、その時点で L C M S 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 m L) に溶かした。溶液を濾過し、次に T F A (2 m L) 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 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 T F A を除去した。その粗材料を次の条件 : カラム : エクスブリッジ 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 0 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 - (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 (2 0
 m g 、 0 . 0 4 8 ミリモル、3 6 . 1 % 収率) を得た。N M R および L C M S は生成物の予
 想と一致する。L C M S 4 0 3 . 3 (M + H) ⁺ ; H P L C r t = 1 . 1 5 分 (条件 C
) ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 0 5 (b r s . , 1 H)
 、 9 . 0 3 (s , 1 H) 、 8 . 8 5 (b r s . , 1 H) 、 8 . 6 4 (b r s . , 2 H) 、 8 .
 3 3 (d , J = 6 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 3 4 (b r s . , 1 H) 、 4 . 7 3 - 4 . 4 1 (m
 , 2 H) 、 3 . 9 2 - 3 . 8 2 (m , 1 H) 、 3 . 4 6 (b r s . , 1 H) 、 2 . 0 6 (b r
 s . , 4 H) 、 1 . 3 2 (d , J = 6 . 2 H z , 6 H)

20

30

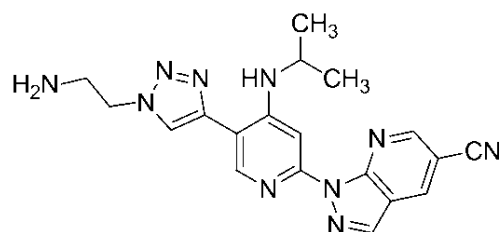
40

【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

【化 1 2 2】



(172)

【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 (brs., 1H)、9.02 (s, 1H)、8.82 (brs., 1H)、8.64 (brs., 2H)、8.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H)、7.34 (brs., 1H)、4.53 (brs., 2H)、3.90 - 3.82 (m, 1H)、1.92 (brs., 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ア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。

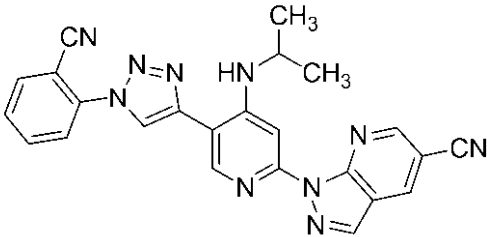
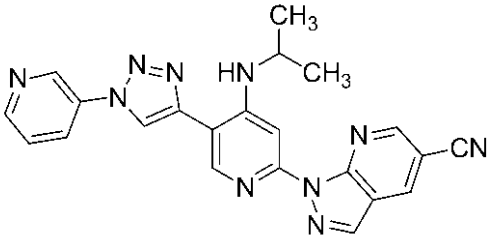
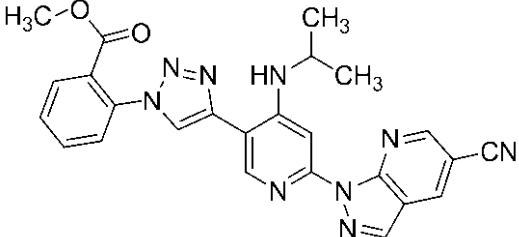
【0302】

表 10

10

20

【表 3 3】

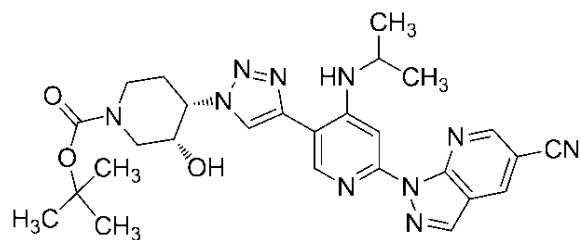
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
173		1.79	C	447.3
174		1.63	C	423.1
175		1.83		480.3

【 0 3 0 3 】

実施例 1 7 6

(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

【 化 1 2 3 】

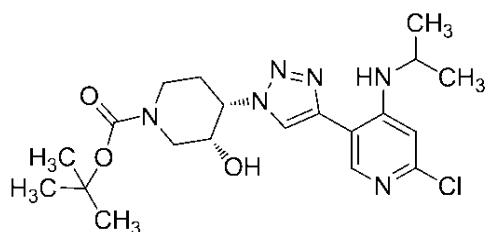


(1 7 6)

【 0 3 0 4 】

中間体 1 7 6 A : (3 R , 4 S) - 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) - 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

【化 1 2 4】



(176A)

【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 (200 mg、1.027ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウムの1M溶液 (30.5 mg、0.154ミリモル)、および硫酸銅 (II) (8.20 mg、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 (100 mL) 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、395 mg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 (0.196 mL、1.407ミリモル) およびBOC無水物 (0.300 mL、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。生成物を5%メタノールで溶出した。所望の生成物を含む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 (411 mg、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:

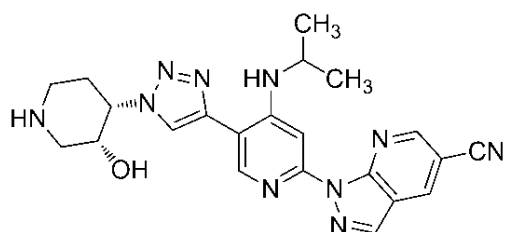
実施例 176 は、実施例 10 にて記載される条件を用い、(3R, 4S) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ)ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラートおよび1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリルより調製された。LCMS 545.3 (M + H)⁺; HPLC *r*_t = 1.77分 (条件C); ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.04 (s, 1H)、9.01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



(177)

【0308】

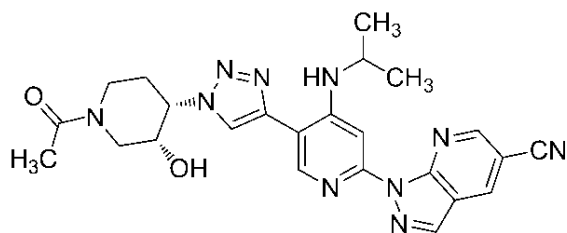
(3R, 4S) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラート (250 mg , 0.459 ミリモル) のジクロロメタン (1 mL) 中の攪拌溶液を TFA (1 mL , 12.98 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は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・エクスプリッジ C18、19 x 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) - 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 - カルボニトリルを得た。LCMS 445.3 (M + H) ⁺ ; HPLC r t = 1.22 分 (条件 C) ; ¹ H NMR (500 MHz , DMSO - d₆) 9.04 (s , 1 H) , 9.02 (s , 1 H) , 8.78 (s , 1 H) , 8.66 (br s . , 1 H) , 8.63 (s , 1 H) , 8.39 (d , J = 7.1 Hz , 1 H) , 7.32 (s , 1 H) , 4.82 (d , J = 11.8 Hz , 1 H) , 3.97 (br s . , 1 H) , 3.93 - 3.80 (m , 1 H) , 3.20 - 3.06 (m , 1 H) , 3.04 - 2.94 (m , 1 H) , 2.90 (s , 1 H) , 2.74 (br s . , 1 H) , 2.42 - 2.28 (m , 1 H) , 1.99 - 1.80 (m , 3 H) , 1.32 (dd , J = 5.9 , 3.2 Hz , 6 H)

【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) - 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 1 2 6】



(178)

【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) - 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 T F A (2 5 m g、0.037 ミリモル) およびトリエチルアミン (0.021 m L、0.149 ミリモル) のジクロロメタン (0.5 m L) 中攪拌混合物を無水酢酸 (3.86 μ l、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 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 C 1 8、19 x 200 mm、5 μ m 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 L C / M S を介して精製した。所望の生成物を含む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 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 (9 m g、0.018 ミリモル、49.8 % 収率) を得た。L C M S 487.2 (M + H) ⁺ ; H P L C r t = 1.29 分 (条件 C) ; ¹ H N M R (500 M H z、D M S O - d₆) 9.06 (s, 1 H)、9.03 (s, 1 H)、8.87 (b r s., 1 H)、8.66 (s, 2 H)、8.51 (b r s., 1 H)、7.40 (b r s., 1 H)、4.99 (d, J = 11.1 H z, 1 H)、4.65 - 4.38 (m, 1 H)、4.18 - 3.79 (m, 3 H)、3.55 - 3.24 (m, 2 H (一部隠されている)、2.79 (t, J = 12.6 H z, 1 H)、2.40 - 2.25 (m, 1 H)、2.18 - 1.86 (m, 4 H)、1.33 (d, J = 2.0 H z, 6 H)

【 0 3 1 1 】

表 1 1 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、(3 R, 4 S) - 4 - アジドピペリジン - 3 - オールの代わりに適切なアジドピペリジン - 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ン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。

【 0 3 1 2 】

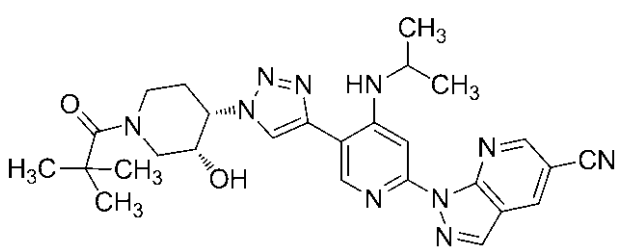
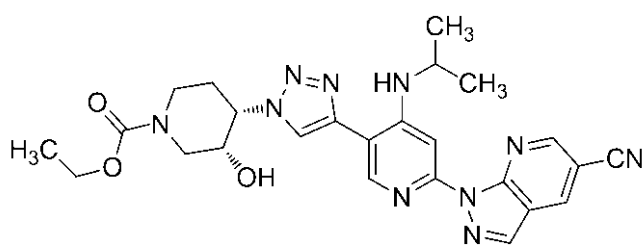
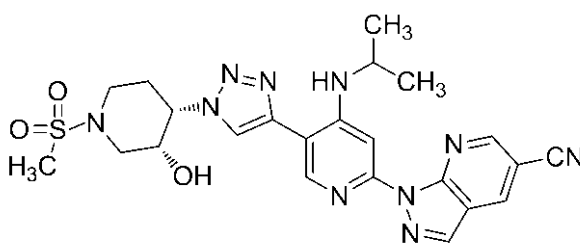
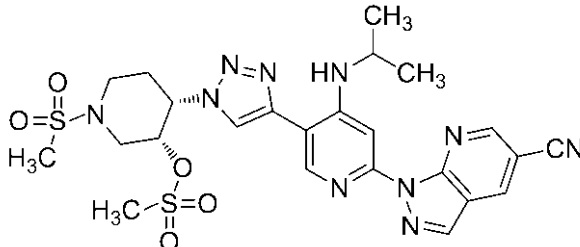
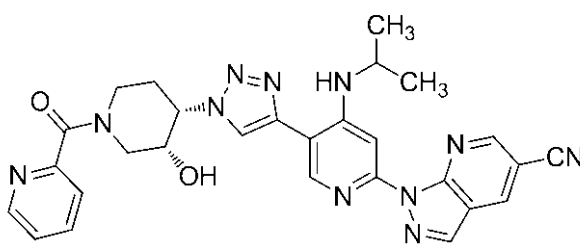
表 1 1

10

20

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

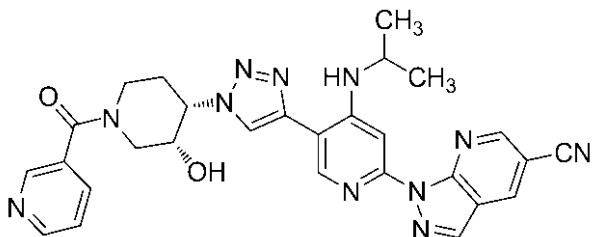
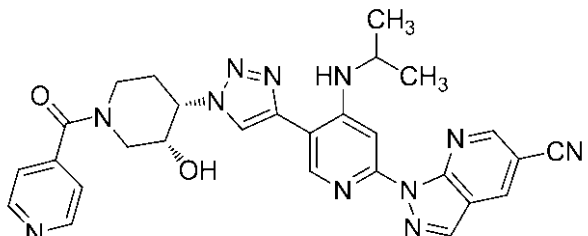
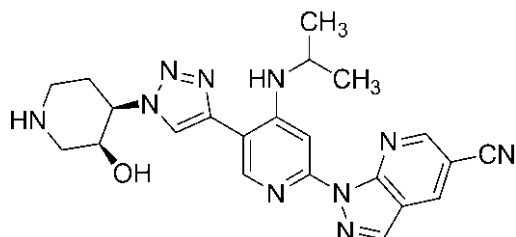
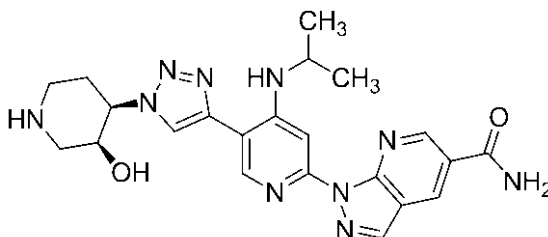
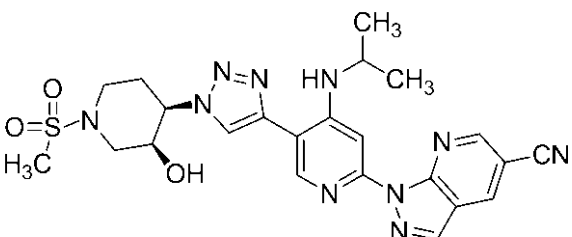
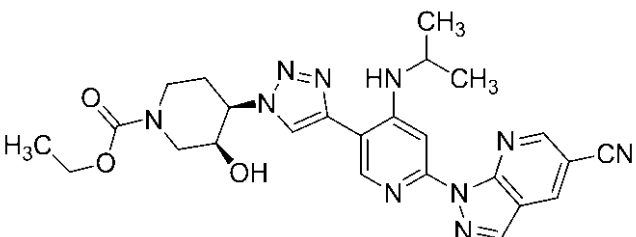
10

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

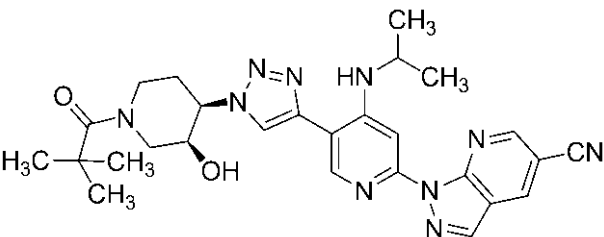
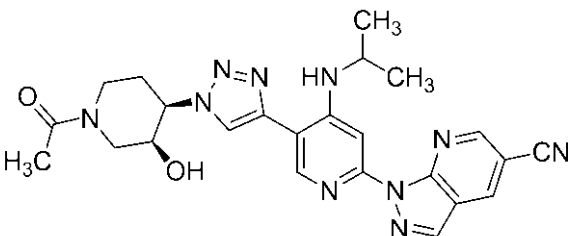
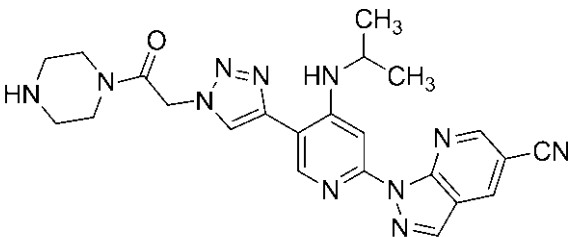
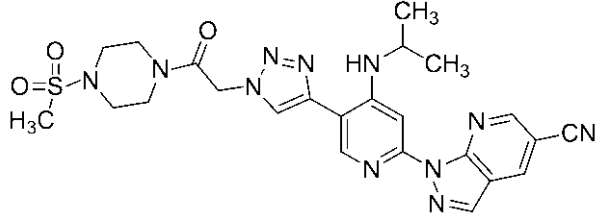
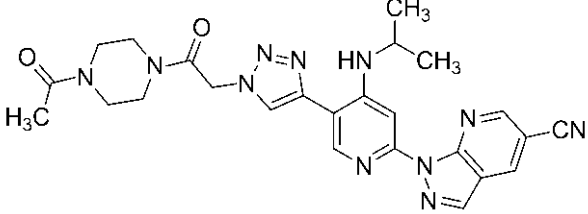
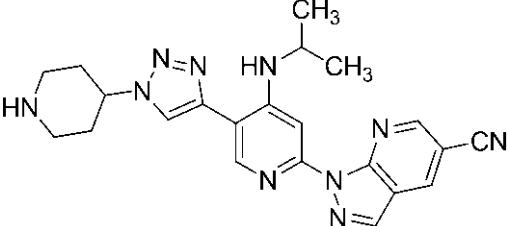
10

20

30

40

【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

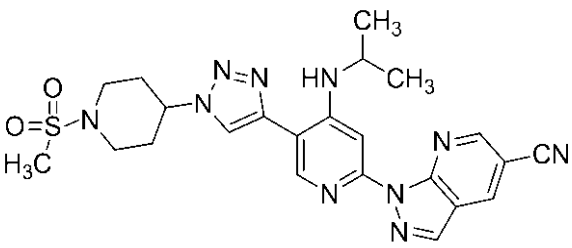
10

20

30

40

【表 3 7】

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

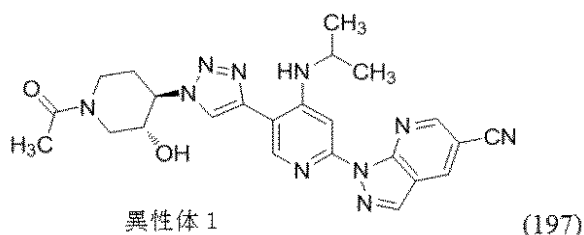
10

【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)

【化 127】

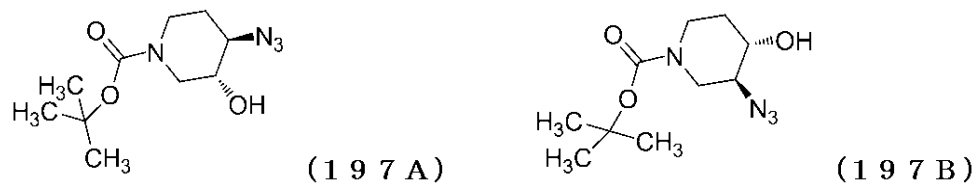


20

【0314】

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

【化 128】



30

1 (1.1 g、5.52 ミリモル) / DMF (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 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 MPLC 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 - ヒドロキシピペリジン - 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。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 4.18 - 4.10 (m, 1H)、4.00 (brs., 1H)、3.53 (brs., 1H)、3.45 - 3.36 (m, 1H)、2.93 (brs., 1H)、2.82 (dd, J = 13.4、9.2 Hz, 1H)、2.28 (brs., 1H)、2.04 (dq, J = 13.4、3.8 Hz, 1H)、1.48 (s, 9H) ; 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

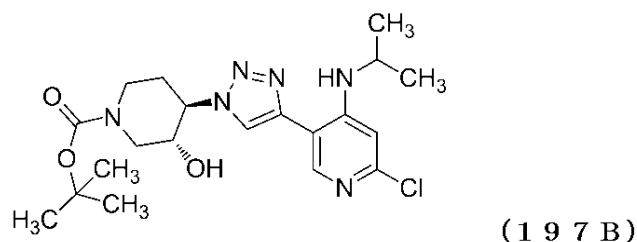
濃縮し、(トランス) - tert - ブチル 3 - アジド - 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラートの中間体 197B (0.20 g、15%収率) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 4.44 - 4.09 (m, 1H)、4.02 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、3.58 (br s, 1H)、3.35 - 3.24 (m, 1H)、2.99 - 2.63 (m, 2H)、2.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、1.99 (dq, J = 13.2、3.7 Hz, 1H)、1.52 - 1.46 (m,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

10

【化129】



【0316】

20

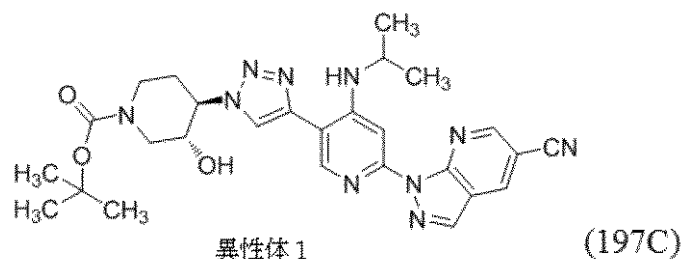
(トランス) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートは、中間体 10E にて記載される操作を用い、(トランス) - tert - ブチル 4 - アジド - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートおよび 2 - クロロ - 5 - エチニル - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミンより調製された。LCMS 437.3 (M + H)⁺

【0317】

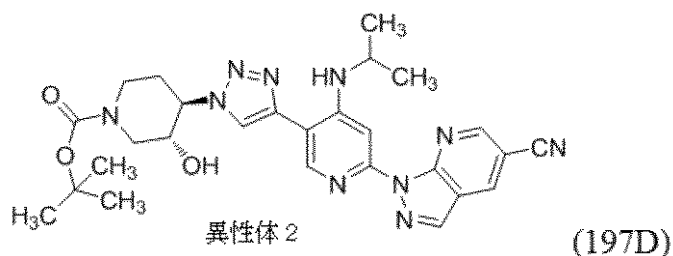
中間体 197C および 197D : (3R, 4R) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (197C) および (3R, 4R) - tert - ブチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) 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 - カルボキシレート (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。

30

【化130】



40



50

【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) - 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) - 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。エナンチオマーは、キラル H P L C によって、350 mg のラセミ体から分割された。分析条件：分析用カラム：I D (0.46 x 25 cm、5 μm) ; B P R 圧：100 バール；温度：35 ; 流速：3.0 mL / 分；移動相：C O₂ / MeOH + 0.2 % N H₄ O H (50 / 50) ; 検出器波長：U V 200 - 400 nm ; 分取条件：分取用カラム：I D (3 x 25 cm、5 μm) ; B P R 圧：100 バール；温度：45 ; 流速：140 mL / 分；移動相：C O₂ / MeOH + 0.2 % N H₄ O H (40 / 60) ; 検出器波長：254 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 1 mL ; サンプル分取：23 mL の MeOH : D C M (1 : 1) 中 350 mg、15.2 mg / 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 - (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 (異性体 1) (131 mg、75 % 収率) を得た。L C M S 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 - (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 (異性体 2) (147 mg、84 % 収率) を得た。L C M S 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) - 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) ・ 2 T F A 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 - (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 (異性体 1) より調製された。

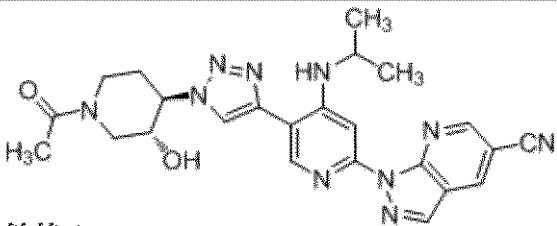
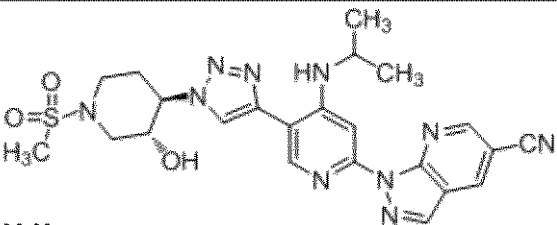
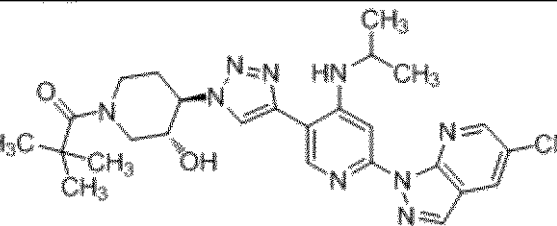
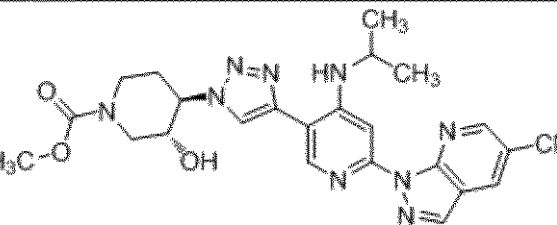
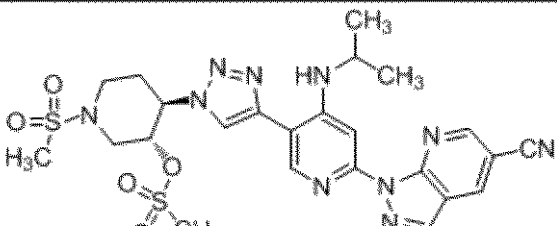
【0320】

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) - 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) ・ 2 T F A または 1 - (5 - (1 - ((トランス) - 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 (異性体 2) ・ 2 T F A 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

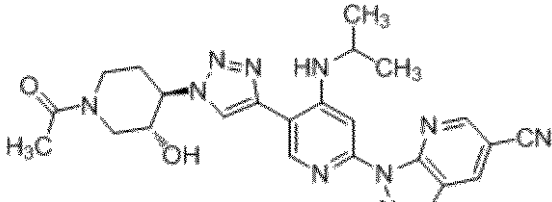
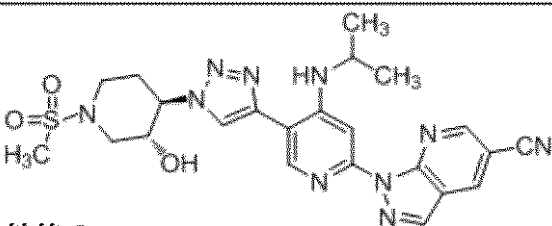
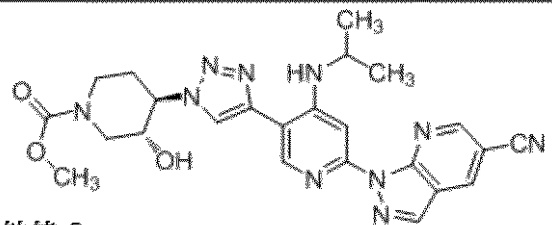
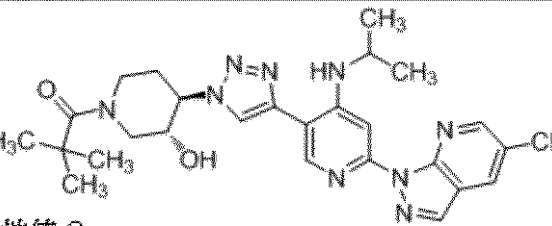
10

20

30

40

【表 3 9】

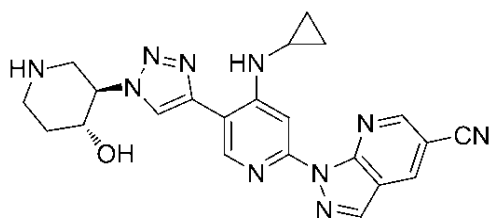
203	 異性体 2	1.34	C	487.2
204	 異性体 2	1.47	C	523.1
205	 異性体 2	1.46	C	503.2
206	 異性体 2	1.61	C	529.3

【 0 3 2 2 】

実施例 2 0 7

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 1 3 1 】



(2 0 7)

【 0 3 2 3 】

実施例 2 0 7 は、実施例 1 7 6 および 1 7 7 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 - カルボキシレート、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 *r*t = 1.29 分 (条件 C); ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) 9.06 (s, 1H)、9.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.88 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)

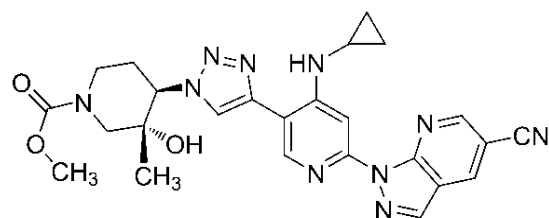
、7.71 (s, 1H)、4.34 (td, J = 10.3、4.4 Hz, 1H)、3.96 (td, J = 10.2、4.9 Hz, 1H)、3.26 (dd, J = 11.9、3.9 Hz, 1H)、3.04 (d, J = 12.8 Hz, 1H)、2.96 (t, J = 11.8 Hz, 1H)、2.72 - 2.58 (m, 3H)、2.00 (d, J = 13.8 Hz, 1H)、1.58 - 1.45 (m, 1H)、0.91 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、0.61 (brs., 2H)

【0324】

実施例208

(トランス) - メチル 4 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン - 1 - イル) - 4 - (シクロプロピルアミノ)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 - 3 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化132】



(208)

【0325】

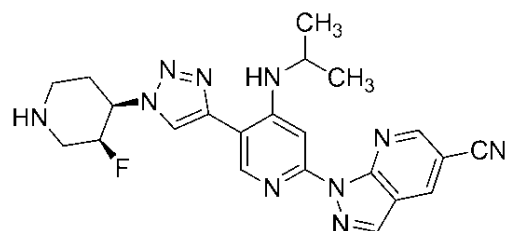
実施例208は、実施例195において記載される一般的方法を用い、tert - ブチル 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボキシレートの代わりにメチル 1 - メチル - 7 - オキサ - 3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン - 3 - カルボキシレート (WO 2005/066176) を、2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - エチニルピリジン - 4 - アミンの代わりに2 - クロロ - N - シクロプロピル - 5 - エチニルピリジン - 4 - アミンを用い、工程3および4を省略して調製された。LCMS 515.3 (M+H)⁺; HPLC *r*_t = 1.50分 (条件C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 9.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H)、9.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.65 (s, 1H)、7.95 (d, J = 3.4 Hz, 1H)、4.63 (dd, J = 12.1、4.0 Hz, 1H)、4.15 (brs., 1H)、4.03 - 3.79 (m, 1H)、3.65 (s, 1H)、3.17 - 2.92 (m, 2H)、2.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H)、2.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H)、1.06 - 0.87 (m, 5H)、0.68 (brs., 2H)

【0326】

実施例209

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

【化133】



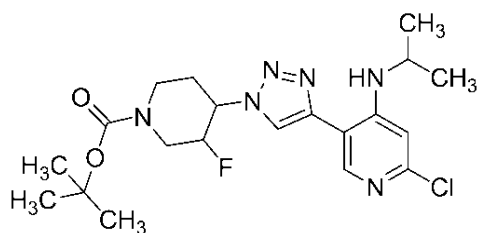
(209)

【0327】

中間体209A: 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

【化 1 3 4】



(209A)

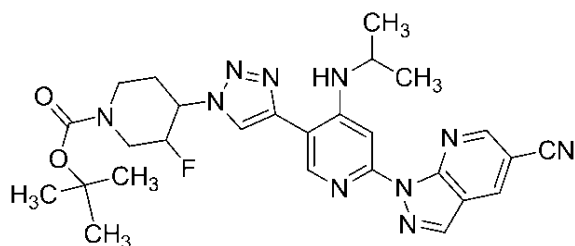
【0328】

(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) (117 mg、0.483 ミリモル) の無水ジクロロメタン (5 mL) 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 (0.096 mL、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 (10 mL) 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 (5 mL) 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 (108 mg、0.44 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 (79 mg、0.41 ミリモル)、およびアスコルビン酸ナトリウム (12 mg、0.06 ミリモル) の 1 : 1 t B u O H / 水 (1 mL) 中の攪拌混合物を硫酸銅 (II) (3 mg、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 (15 mL) 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 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。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 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (134 mg、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 - 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 - フルオロピペリジン - 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 - 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 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラートは、中間体

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) - 1 H - 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 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 547.4 (M + H) ⁺

【 0331 】

実施例 209 :

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 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシラート (91 mg、0.166 ミリモル) のジクロロメタン (2 mL) 中攪拌溶液を 5 に冷却し、TFA (1 mL) 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 (10 mL) 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 : ウォータース・エクスブリッジ C18、19 x 250 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 : 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 : 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 TFA を得た。LCMS 515.3 (M + H) ⁺ ; HPLC _{rt} = 1.50 分 (条件 C) ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.05 (s, 1 H)、9.03 (s, 1 H)、8.99 (s, 1 H)、8.69 - 8.58 (m, 2 H)、8.34 - 8.21 (m, 1 H)、7.39 (s, 1 H)、5.57 - 5.07 (m, 2 H)、4.08 - 3.73 (m, 2 H)、3.72 - 3.32 (m, 1 H)、3.28 - 3.18 (m, 1 H)、2.47 - 2.28 (m, 1 H)、1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6 H)。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。

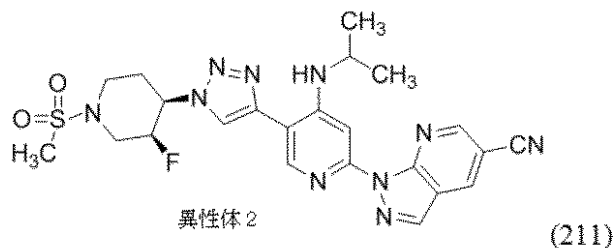
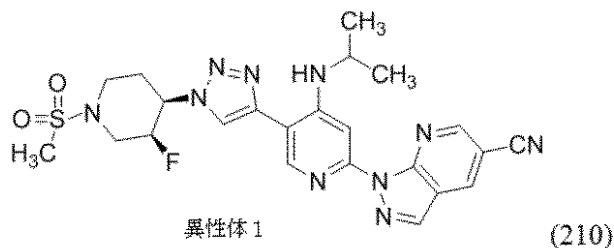
【 0332 】

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) (211)

【化 1 3 6】



10

【 0 3 3 3】

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 T F A (7 4 . 2 m g 、 0 . 1 1 ミリモル) のジクロロメタン (2 m L) およびトリエチルアミン (8 0 μ L 、 0 . 5 5 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 μ L 、 0 . 1 1 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 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 5 % メタノール / 塩化メチレンを用いて 4 0 m L / 分で溶出する、2 4 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。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 4 0 m L / 分で溶出する、2 4 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。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 (2 2 m g 、 0 . 0 4 1 ミリモル、3 7 . 0 % 収率) を黄色の固体として得た。L C M S 5 2 5 . 4 (M + H) ⁺ ; エナンチオマーを次の条件 : カラム : キラル I C 3 × 2 5 c m 、5 μ m ; カラム温度 3 5 ; 流速 : 1 5 0 m l / 分 ; 移動相 : C O ₂ / [M e O H / C H ₃ C N / N H ₄ O H = 5 0 / 5 0 / 0 . 0 1] = 5 0 / 5 0 ; 検出波長 : 2 5 4 n m ; 注入量 : 0 . 5 m L (1 . 8 m g / m l) ; 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 H P L C によって 1 8 m g のラセミ体より分割した。

20

30

【 0 3 3 4】

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 2 1 0 を得た。L C M S 5 2 5 . 0 (M + H) ⁺ ; H P L C r t = 7 . 6 4 分 (条件 A) ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、クロロホルム - d) 8 . 9 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、8 . 5 4 (s , 1 H) 、8 . 5 2 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、8 . 3 9 (s , 1 H) 、8 . 2 8 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) 、8 . 0 3 (s , 1 H) 、7 . 5 7 (s , 1 H) 、5 . 0 6 (d t d , J = 4 8 . 4 、9 . 2 、5 . 5 H z , 1 H) 、4 . 7 4 - 4 . 6 1 (m , 1 H) 、4 . 4 0 - 4 . 2 9 (m , 1 H) 、4 . 0 5 (d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) 、3 . 9 6 (d q , J = 1 3 . 0 、6 . 5 H z , 1 H) 、3 . 1 3 - 3 . 0 2 (m , 2 H) 、2 . 9 7 (s , 3 H) 、2 . 6 8 - 2 . 4 6 (m , 2 H) 、1 . 4 4 (d , J = 6 . 4 H z , 6 H)

40

【 0 3 3 5】

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 (dtd, 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)

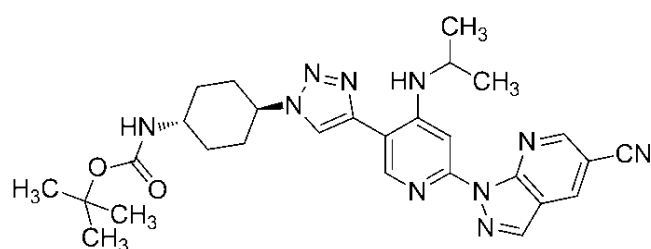
【0336】

10

実施例212

tert-ブチル ((トランス)-4-(4-(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)シクロヘキシル)カルバマート

【化137】



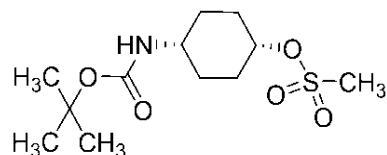
(212)

20

【0337】

中間体212A: (1s, 4s)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル メタンスルホナート

【化138】



(212A)

30

【0338】

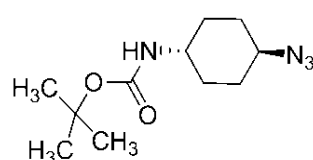
((シス)-4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル メタンスルホナートは、中間体168Aにて記載される条件を用い、塩化メタンスルホンおよびtert-ブチル ((シス)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバマートより調製された。
¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) 4.93 - 4.88 (m, 1H)、4.48 (brs, 1H)、3.55 (brs, 1H)、3.03 (s, 3H)、2.16 - 2.01 (m, 2H)、1.95 - 1.81 (m, 2H)、1.80 - 1.69 (m, 2H)、1.65 - 1.53 (m, 2H+水)、1.47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

【0339】

40

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

【化139】



(212B)

【0340】

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

50

クロヘキシル メタンスルホナート (8 1 5 m g 、 2 . 7 8 ミリモル) の D M F (5 m L) 中溶液をアジ化ナトリウム (1 9 9 m g 、 3 . 0 6 ミリモル) で処理した。該バイアルを密封し、反応混合物を 9 0 で 1 8 時間攪拌し、その時点で T L C 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 (1 5 m L) に溶かした。その混濁した溶液を水で 1 回、 1 0 % 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 (6 1 5 m g 、 9 2 % 収率) を無色の固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 4 . 3 9 (b r s . , 1 H) 、 3 . 4 5 (b r s . , 1 H) 、 3 . 2 9 (t t , J = 1 1 . 2 、 4 . 1 H z , 1 H) 、 2 . 2 0 - 1 . 9 7 (m , 4 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 3 6 (m , 1 1 H) 、 1 . 2 7 - 1 . 1 2 (m , 2 H) 。 その粗材料を次の工程にてそのまま用いた。

【 0 3 4 1 】

実施例 2 1 2 :

実施例 2 1 2 は、実施例 9 9 (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) - 1 H - 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。 L C M S 5 4 3 . 2 (M + H) $^+$; H P L C r t = 2 . 0 7 分 (条件 C) ; ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - d $_6$) 9 . 0 5 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) 、 9 . 0 3 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) 、 8 . 9 0 (s , 1 H) 、 8 . 6 4 (s , 1 H) 、 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 3 3 (s , 1 H) 、 6 . 9 1 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) 、 4 . 5 5 (t , J = 1 1 . 4 H z , 1 H) 、 3 . 8 7 (d q , J = 1 3 . 0 、 6 . 4 H z , 1 H) 、 2 . 2 1 (d , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) 、 2 . 0 3 - 1 . 8 5 (m , 4 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 3 6 (m , 1 1 H) 、 1 . 3 2 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H)

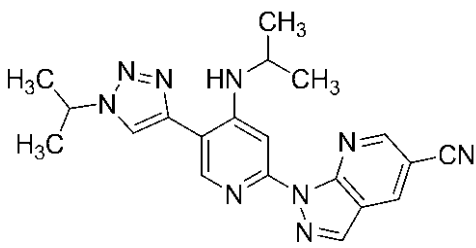
【 0 3 4 2 】

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 1 3 に示す。

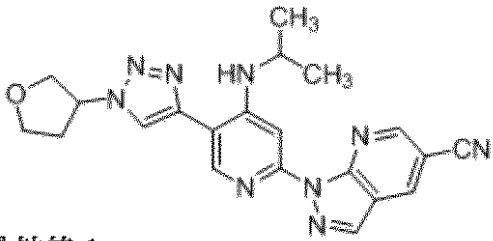
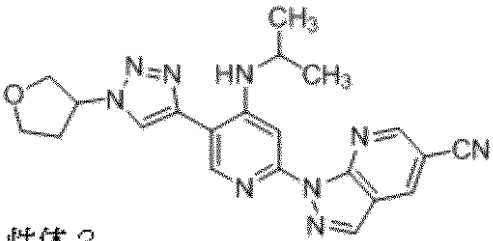
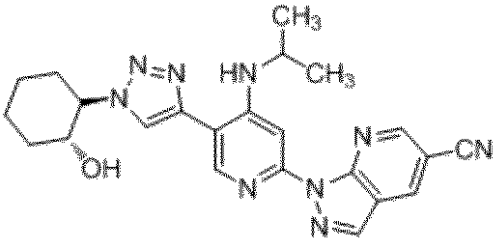
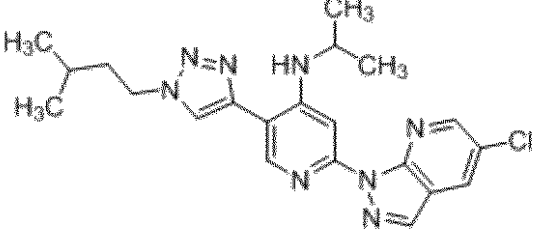
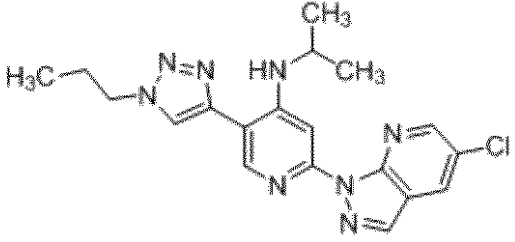
【 0 3 4 3 】

表 1 3

【 表 4 0 】

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

【表 4 1】

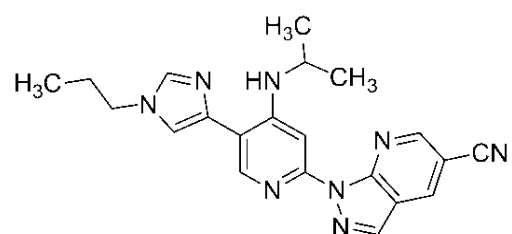
214	 <p>異性体 1</p>	7.18	A	416.1
215	 <p>異性体 2</p>	7.16	A	416.1
216		7.49	D	444.1
217		2.30	C	425.3
218		2.02	C	397.3

【 0 3 4 4 】

実施例 2 1 9

1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 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

【化 1 4 0】

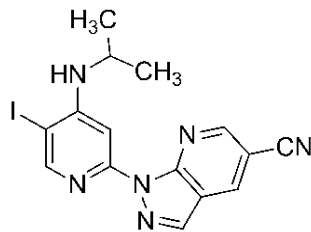


(2 1 9)

【 0 3 4 5 】

中間体 2 1 9 A : 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

【 化 1 4 1 】



(2 1 9 A)

10

【 0 3 4 6 】

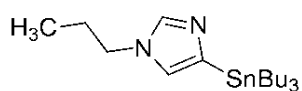
6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチン酸カリウム (4 0 0 m g 、 1 . 1 1 ミリモル) の D M F (3 m L) および水 (1 m L) 中溶液に、(ジアセトキシヨード) ベンゼン (2 1 4 m g 、 0 . 6 7 ミリモル) を添加した。該混合物を 6 0 で 0 . 5 時間加熱し、次に N I S (2 7 5 m g 、 1 . 2 2 ミリモル) を添加し、加熱を一夜続けた。反応混合物を冷却し、水を加え、E t O A c で抽出した。該抽出物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和水溶液) およびブラインで洗浄した。次に有機抽出液を乾燥 (Na_2SO_4) 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) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (3 7 6 m g 、 8 4 % 収率) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 8 . 9 2 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 4 9 (d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$, 1 H) 、 8 . 3 6 (s , 1 H) 、 7 . 4 2 (s , 1 H) 、 4 . 7 9 (d , $J = 6 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) 、 3 . 8 9 (d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) 、 1 . 3 8 (d , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 6 H) ; L C M S : 4 0 5 . 2 (M + H)

20

【 0 3 4 7 】

中間体 2 1 9 B : 1 - プロピル - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - イミダゾール

【 化 1 4 2 】



(2 1 9 B)

30

【 0 3 4 8 】

4 - ヨード - 1 - プロピル - 1 H - イミダゾール (1 6 5 m g 、 0 . 7 ミリモル) の乾燥 T H F (3 m L) 中溶液に、臭化エチルマグネシウム (1 . 4 m L 、 1 . 4 ミリモル、T H F 中 1 M) 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 (2 2 8 m g 、 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。L C - M S 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。

【 0 3 4 9 】

実施例 2 1 9 :

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 (2 0 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) の乾燥 D M F (0 . 5 m L) 中溶液に、1 - プロピル - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - イミダゾール (3 9 . 5 m g 、 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 m g 、 5 マイクロモル) 、およびヨウ化銅 (I) (0 . 9 4 m g 、 5 マイクロモル) を添加した。該混合物に N_2 をパージし、8 0 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 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 - 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 (4 . 4 m g 、 2 3 % 収率) を得た。 ^1H NMR

40

50

(500 MHz、DMSO- d_6) 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

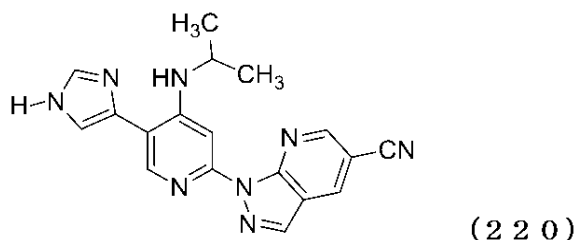
【0350】

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】

10



【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 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 N_2 をパージし、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を通して精製し、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- d_4)

20

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

30

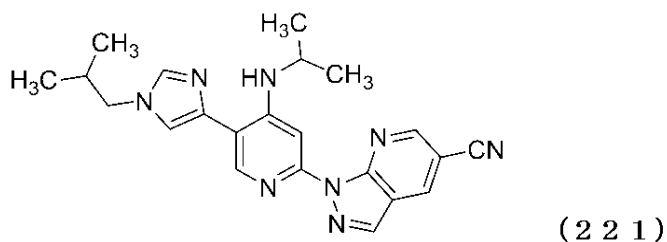
【0352】

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】

40



【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

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 - 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 (3.1 mg、44 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.11 (s, 1 H)、9.07 (s, 1 H)、8.74 (s, 1 H)、8.47 (s, 1 H)、7.99 (m, 2 H)、7.51 (br s, 1 H)、3.90 (m, 3 H)、2.10 (m, 1 H)、1.33 (m, 6 H)、0.90 (m, 6 H) ; LC / MS : 401.2 (M + H) ; HPLC r t 1.91 分、条件 C

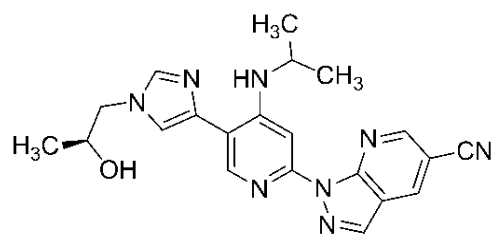
10

【 0354 】

実施例 222

(S) - 1 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシプロピル) - 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

【 化 145 】



(222)

20

【 0355 】

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 - イミダゾール - 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) - 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 (0.9 mg、7 % 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.02 (m, 3 H)、8.61 (s, 1 H)、8.48 (s, 1 H)、7.84 (m, 2 H)、7.16 (s, 1 H)、4.05 - 3.77 (m, 4 H)、1.28 (m, 6 H)、1.10 (m, 3 H) ; LC / MS : 403.2 (M + H) ; HPLC r t 1.36 分、条件 C

30

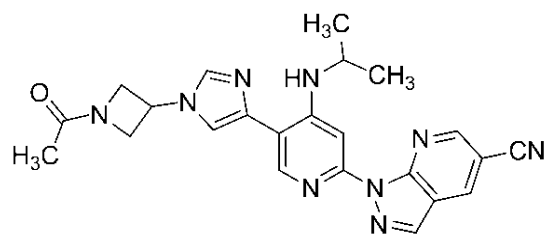
【 0356 】

実施例 223

1 - (5 - (1 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) - 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]

40

【 化 146 】

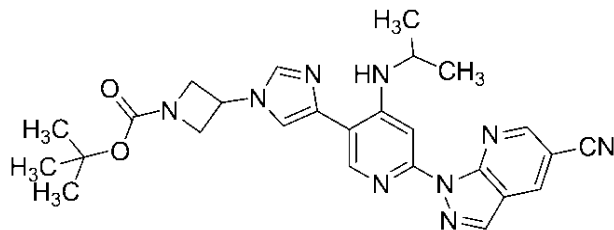


(223)

【 0357 】

50

中間体 2 2 3 A : 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 - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート
【化 1 4 7】



(2 2 3 A)

10

【 0 3 5 8 】

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 (2 0 m g 、 0 . 0 6 ミリモル) の DMF (0 . 5 m L) 中溶液に、カリウム tert - ブトキシド (6 . 5 m g 、 0 . 0 6 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 (3 8 m g 、 0 . 1 3 4 ミリモル) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。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 - 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) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1 6 m g 、 5 5 % 収率) を得、それを次の工程にて直接用いた。

20

【 0 3 5 9 】

実施例 2 2 3 :

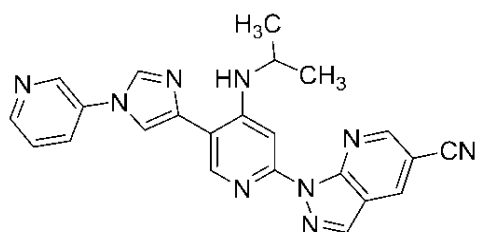
tert - ブチル 3 - (4 - (6 - (5 - シアノ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシラート (1 0 m g 、 1 0 マイクロモル) の DCM (1 m L) 中溶液に、4 N HCl / 1,4 - ジオキサン (0 . 5 m L) を添加した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで濃縮した。DMF (0 . 5 m L) を、つづいて HOBt (1 . 5 m g 、 0 . 0 1 1 ミリモル) 、 EDCI (2 . 1 m g 、 0 . 0 1 1 ミリモル) 、トリエチルアミン (2 . 5 m g 、 0 . 0 2 5 ミリモル) および酢酸 (0 . 6 0 m g 、 1 0 30
マイクログラム) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、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 m g 、 1 5 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 MHz 、 DMSO - d₆) 9 . 0 2 (d , J = 5 . 6 Hz , 2 H) 、 8 . 8 4 (d , J = 7 . 4 Hz , 1 H) 、 8 . 6 0 (s , 1 H) 、 8 . 5 4 (s , 1 H) 、 8 . 2 0 (s , 1 H) 、 8 . 1 2 - 8 . 0 (m , 1 H) 、 7 . 1 8 (s , 1 H) 、 5 . 2 4 (b r s . , 1 H) 、 4 . 6 8 - 4 . 5 8 (m , 1 H) 、 4 . 4 5 - 4 . 3 1 (m , 2 H) 、 4 . 1 6 - 4 . 0 7 (m , 1 H) 、 3 . 7 7 (d , J = 6 . 6 Hz , 1 H) 、 1 . 8 4 (s , 3 H) 、 1 . 2 7 (d , J = 6 . 2 Hz , 6 H) ; LC / MS : 4 4 2 . 2 (M + H) ; HPLC 40
Crt 1 . 3 2 分、条件 C

【 0 3 6 0 】

実施例 2 2 4

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 1 4 8】



(224)

【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 - 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、0.03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 mg、0.03ミリモル) および Cu₂O (0.80 mg、5.8 マイクロモル) を添加した。該混合物を空气中室温で一晩攪拌した。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 mg、6 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.12 - 8.99 (m , 3 H)、8.79 - 8.73 (m , 1 H)、8.69 - 8.59 (m , 3 H)、8.57 - 8.49 (m , 1 H)、8.26 - 8.19 (m , 1 H)、7.68 - 7.58 (m , 1 H)、7.26 (br s , 1 H)、7.15 (s , 1 H)、7.05 (s , 1 H)、3.87 - 3.75 (m , 1 H)、1.30 (d , J = 6.1 Hz , 6 H) ; LC / MS : 421.8 (M⁺) ; HPLC r t 1.23 分、条件 D

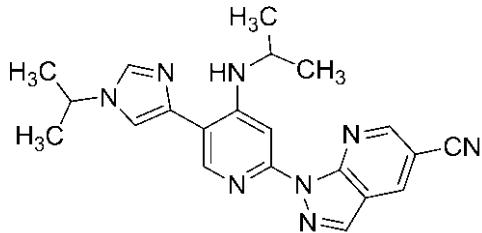
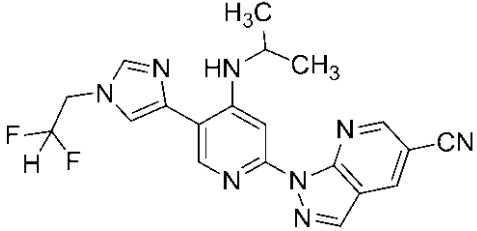
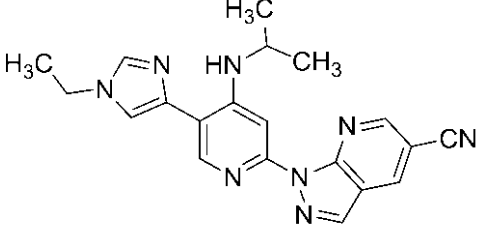
【0362】

表 1 4 に示される実施例は、適切な出発材料を用い、実施例 2 2 4 について概説される方法を用いて調製された。

【0363】

表 1 4

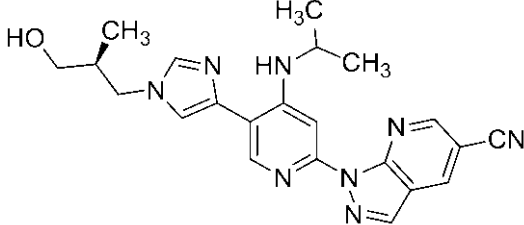
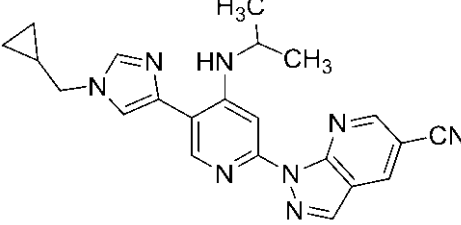
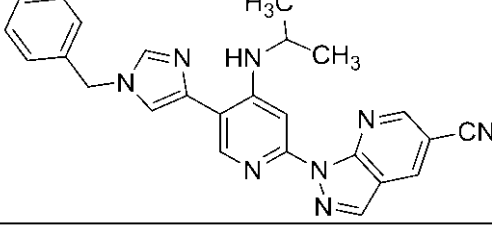
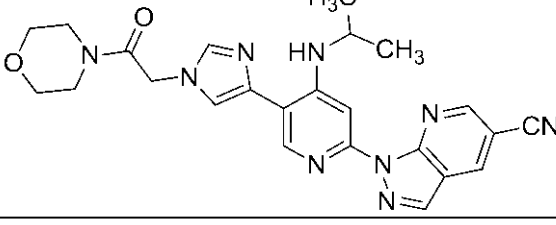
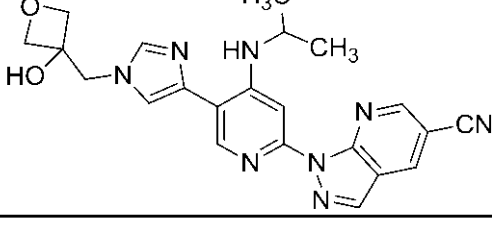
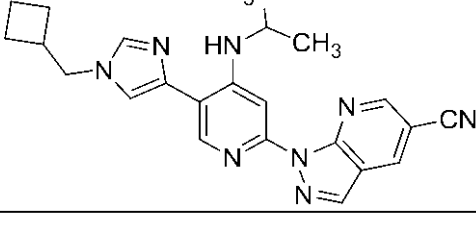
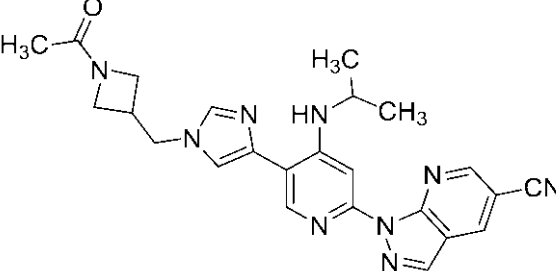
【表 4 2】

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
230		1.93	C	435.1
231		1.34	C	472.2
232		1.54	C	429.1
233		1.96	C	413.3
234		1.33	C	456.3

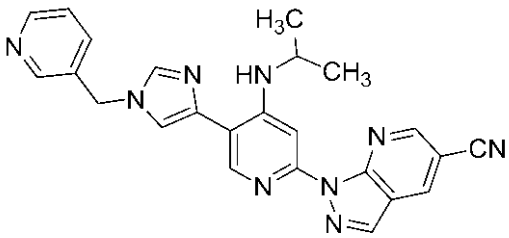
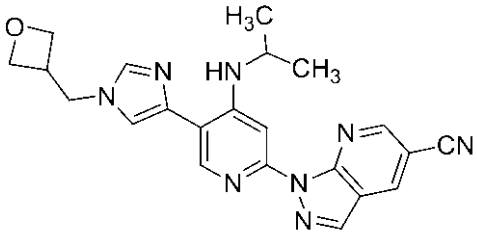
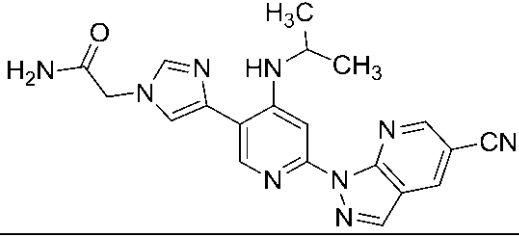
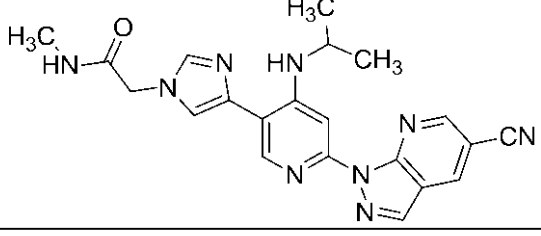
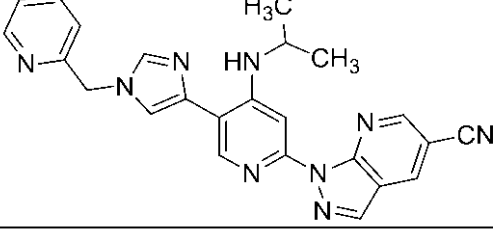
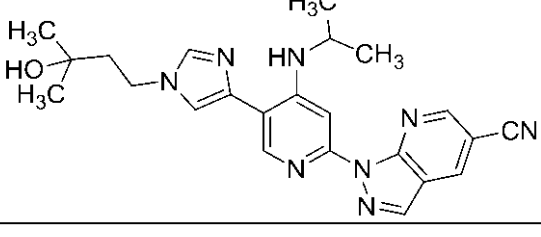
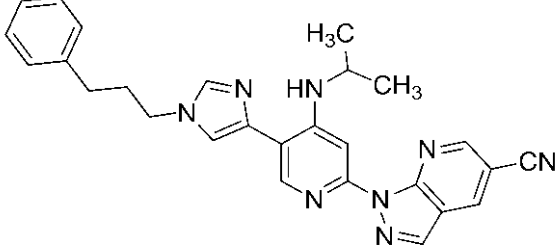
10

20

30

40

【表 4 4】

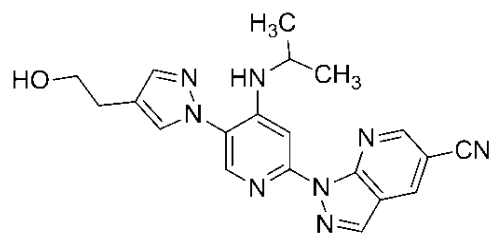
235		1.00	D	436.2
236		1.41	D	415.2
237		1.27	C	402.2
238		1.00	D	416.0
239		1.17	D	436.2
240		1.15	D	431.0
241		1.64	D	463.3

【 0 3 6 4 】

実施例 2 4 2

1 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - (イ 50

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】



(242)

10

【0365】

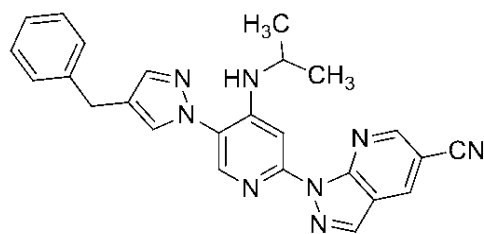
20 mLのマイクロ波用バイアルにて、1-(5-ヨード-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(50 mg、0.12ミリモル)、2-(1H-ピラゾール-4-イル)エタノール(13.9 mg、0.12ミリモル)、炭酸カリウム(51.3 mg、0.37ミリモル)およびN1,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(6.54 mg、0.074ミリモル)を1,4-ジオキサン(1 mL)中室温で攪拌しながら混合した。窒素を通気しながら、ヨウ化銅(I)(4.71 mg、0.025ミリモル)を加え、その混合物に栓をし、攪拌しながら110℃で5時間加熱した。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) 9.11-8.97(m, 2H)、8.65(brs, 1H)、8.36(brs, 1H)、8.17(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.39(brs, 1H)、7.26(d, J=7.3 Hz, 1H)、4.76(brs, 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】

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】



(243)

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でパージし、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

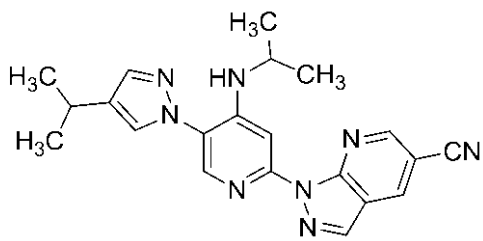
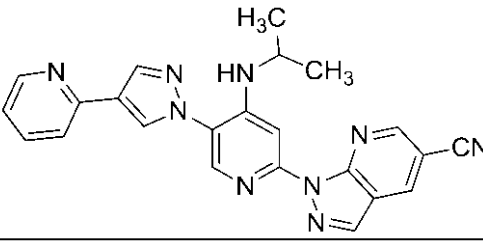
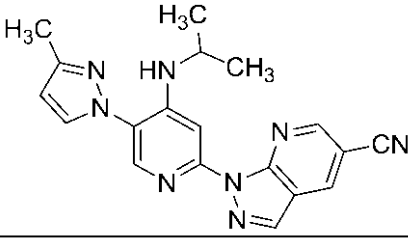
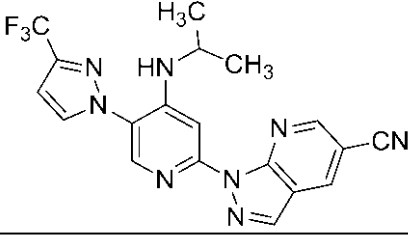
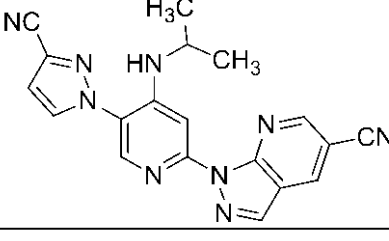
- カルボニトリル (1.0 mg、9 % 収率) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DM SO - d_6) 8.98 (dd , $J = 11.4$ 、 1.8 Hz , 2 H)、8.59 (s , 1 H)、8.22 (s , 1 H)、8.08 (s , 1 H)、7.78 (s , 1 H)、7.42 - 7.25 (m , 5 H)、7.18 (s , 1 H)、5.39 (s , 2 H)、5.34 (d , $J = 7.7\text{ Hz}$, 1 H)、3.74 (d , $J = 7.0\text{ Hz}$, 1 H)、1.21 (d , $J = 6.3\text{ Hz}$, 6 H) ; LC / MS : 435.3 (M + H) ; HPLC r_t 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

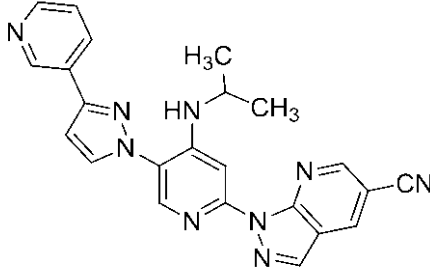
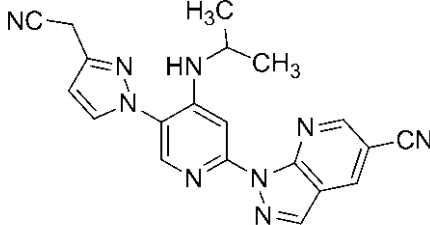
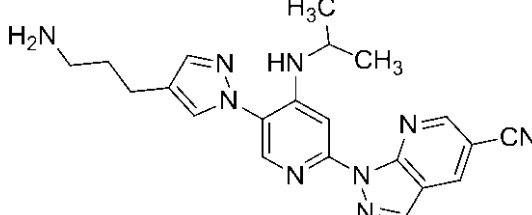
10

20

30

40

【表 4 6】

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

10

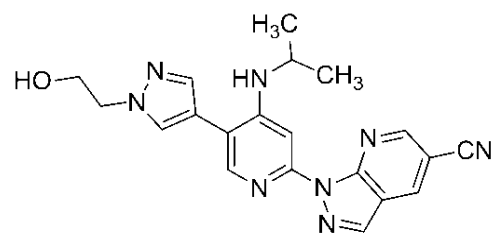
20

【 0 3 7 0 】

実施例 2 5 2

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 1 5 1 】



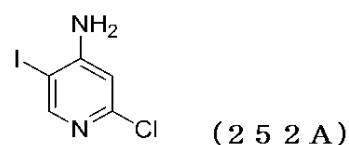
(2 5 2)

30

【 0 3 7 1 】

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

【 化 1 5 2 】



(2 5 2 A)

40

【 0 3 7 2 】

2 - クロロピリジン - 4 - アミン (5 g 、 3 9 ミリモル) の D M F (5 0 m L) 中の攪拌溶液に、N I S (8 . 7 5 g 、 3 9 ミリモル) を添加した。次に反応混合物を 8 0 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 (1 0 % 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 、 3 9 % 収率) を得た。L

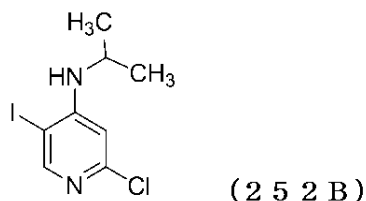
50

CMS : 254.8 (M⁺)。12% EtOAc / 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、39%収率) を得た。

【0373】

中間体252B : 2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン

【化153】



10

【0374】

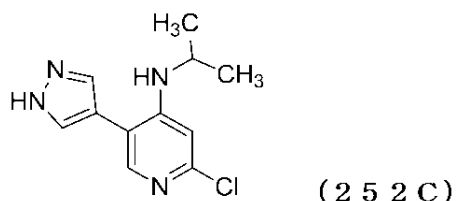
2 - クロロ - 5 - ヨードピリジン - 4 - アミン (4 g、15.7ミリモル) のDMF (40 mL) 中の攪拌溶液に、NaH (2.26 g、47.2ミリモル) を0 で添加した。該混合物を室温までの加温に供し、ついで80 で加熱した。2 - ヨードプロパン (3.14 mL、31.4ミリモル) / DMF (4 mL) を滴下して加え、加熱を4時間続けた。該混合物を室温に冷却し、碎氷でクエンチさせた。その生成物をDCM (2x20 mL) で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。カラムクロマトグラフィー (10% EA / 石油エーテル) を介して精製し、2 - 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、60%収率) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.28 (s, 1H)、6.42 (s, 1H)、4.65 - 4.63 (m, 1H)、3.75 - 3.64 (m, 1H)、1.32 - 1.27 (m, 6H) ; LC/MS : 296.6 (M⁺)

20

【0375】

中間体252C : 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

【化154】



30

【0376】

2 - クロロ - 5 - ヨード - N - イソプロピルピリジン - 4 - アミン (500 mg、1.7ミリモル) のDMF (10 mL) および水 (1 mL) 中の攪拌した溶液に、tert - 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) - 1H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (496 mg、1.7ミリモル) およびK₂CO₃ (700 mg、5.06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Xphosプレ触媒 (133 mg、0.169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、100 で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮した。EtOAc (150 mL) を加え、有機層を氷冷水 (2x20 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) を通して精製し、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 (250 mg、63%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 13.14 (brs, 1H)、7.94 - 8.03 (m, 1H)、7.80 (brs, 1H)、7.70 (s, 1H)、6.61 (s, 1H)、5.76 (s, 1H)、5.29 (d, J = 8.53 Hz, 3H)、3.74 (dq, J = 14.37、6.42 Hz, 1H)、1.01 - 1.35 (m, 6H) ; LC/MS : 236.9 (M⁺)

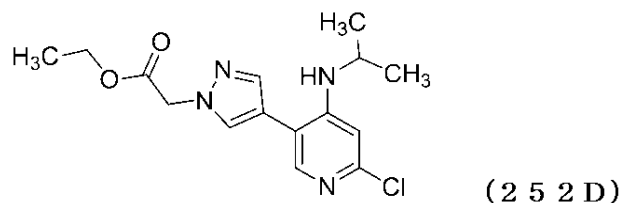
40

50

【 0 3 7 7 】

中間体 2 5 2 D : 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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート

【 化 1 5 5 】



10

【 0 3 7 8 】

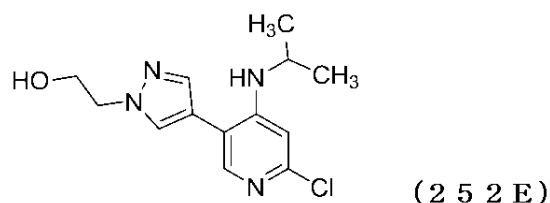
2 - クロロ - N - イソプロピル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 4 - アミン (1 5 0 m g 、 0 . 6 3 ミリモル) の D M F (2 m L) 中の攪拌溶液に、C s ₂ C O ₃ (3 1 0 m g 、 0 . 9 5 ミリモル) およびプロモ酢酸エチル (0 . 0 8 5 m L 、 0 . 7 6 ミリモル) を添加した。該反応混合物を密閉した管中にて 1 0 0 ° で 1 5 時間加熱した。反応混合物を冷却し、D M F を除去した。その残渣を 5 0 m L の酢酸エチルで希釈し、氷水 (2 × 2 0 m 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。その残渣をカラムクロマトグラフィー (2 5 % E t O A c / 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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (1 4 0 m g 、 6 8 % 収率) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 7 . 8 1 - 7 . 8 7 (m , 1 H) 、 7 . 7 2 (s , 1 H) 、 6 . 6 4 (s , 1 H) 、 5 . 1 7 - 5 . 2 4 (m , 1 H) 、 5 . 1 2 (s , 2 H) 、 4 . 1 2 - 4 . 2 5 (m , 2 H) 、 3 . 7 6 (d q , J = 1 4 . 4 9 、 6 . 3 8 H z , 1 H) 、 1 . 2 0 - 1 . 2 9 (m , 3 H) 、 1 . 1 2 - 1 . 1 8 (m , 6 H) ; L C / M S : 3 2 2 . 7 (M +)

20

【 0 3 7 9 】

中間体 2 5 2 E : 2 - (4 - (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 - 1 - イル) エタノール

【 化 1 5 6 】



30

【 0 3 8 0 】

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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセタート (1 4 0 m g 、 0 . 4 3 ミリモル) の T H F (6 m L) 中攪拌溶液に、L A H / T H F (0 . 8 8 m L 、 0 . 8 8 ミリモル) を 0 ° 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) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール (1 0 0 m g 、 8 2 % 収率) を得、それを次の工程にて直に使用した。

40

【 0 3 8 1 】

実施例 2 5 2 :

2 - (4 - (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 - 1 - イル) エタノール (5 0 m g 、 0 . 1 8 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 5 . 7 m g 、 0 . 1 8 ミリモル) 、 キサン トホス (XANTPHOS) (3 0 . 9 m g 、 0 . 0 5 ミリモル) 、 K ₂ C O ₃ (7 3 . 8 m g 、 0 .

50

534ミリモル)、 LiCl (7.6 mg、0.18ミリモル)および ZnCl_2 (7.3 mg、0.05ミリモル)の1,4-ジオキサン(5 mL)中の攪拌溶液を N_2 で5分間脱気処理に供し、次に $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg、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20 mLの1.5 N HCl で洗浄し、 DCM (2 x 20 mL)で抽出した。水層を NaHCO_3 溶液で塩基性にし、10% MeOH /クロロホルム(4 x 50 mL)で抽出し、有機層を Na_2SO_4 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(3 mg、4%収率)をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4)

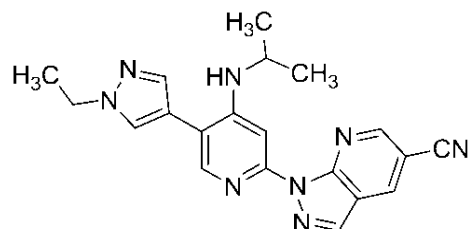
8.97 (d, $J = 2.01\text{ Hz}$, 1H)、8.84 (d, $J = 2.01\text{ Hz}$, 1H)、8.53 (s, 1H)、8.02 - 8.10 (m, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.73 - 7.78 (m, 1H)、7.62 (br s, 1H)、4.31 - 4.39 (m, 2H)、3.96 - 4.02 (m, 2H)、3.90 (dt, $J = 12.93, 6.34\text{ Hz}$, 1H)、1.28 - 1.36 (m, 6H); LC/MS: 389.2 (M+H); HPLC r_t 2.59分、条件E

【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(10 mg、0.025ミリモル)、(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(3.5 mg、0.025ミリモル)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.8 mg、0.003ミリモル)、および K_3PO_4 のジオキサン(1 mL)中混合物を N_2 でパージし、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(4.3 mg、46%収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$)

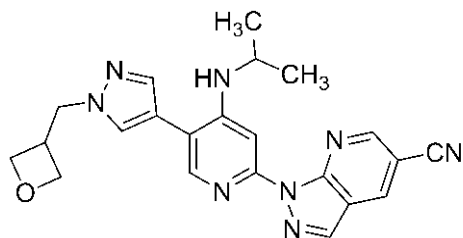
8.97 (d, $J = 11.4\text{ Hz}$, 2H)、8.58 (s, 1H)、8.06 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, 2H)、7.73 (s, 1H)、7.17 (s, 1H)、5.36 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H)、4.20 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、1.43 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H)、1.21 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 6H); LC/MS: 373.2 (M+H); HPLC r_t 1.60分、条件C

【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

【化 1 5 8】



(254)

【0385】

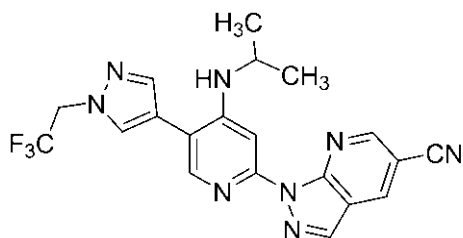
4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (4.8 mg、0.0255ミリモル) の DMF (0.5 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (10.3 mg、0.074ミリモル) および 3 - (プロモメチル) オキセタン (7.47 mg、0.05ミリモル) を添加した。該混合物を N_2 でパージし、密封し、80 で3時間加熱した。該反応混合物を LC-MS でチェックし、ボロナートのアルキル化を確認した。次に該混合物に 1 - (5 - ヨード - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - 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 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.8 mg、2.5マイクロモル)、 N_2 でパージし、90 で2時間加熱した。次に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 - (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。 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.04 (s, 2H)、8.75 - 8.58 (m, 1H)、8.11 (s, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.44 - 7.29 (m, 1H)、5.17 - 4.96 (m, 1H)、4.59 - 4.32 (m, 4H)、4.29 - 3.94 (m, 2H)、2.76 - 2.61 (m, 1H)、1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H); LC/MS: 415.1 (M+H); HPLC 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 1 5 9】

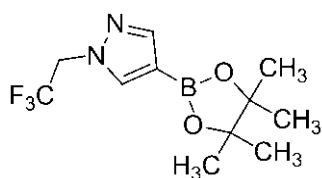


(255)

【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 1 6 0】



(255A)

【0388】

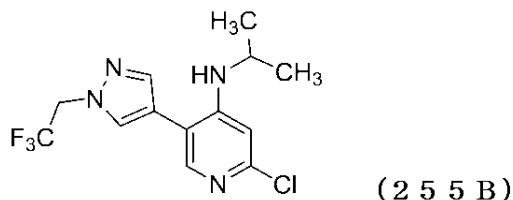
4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H

- ピラゾール (400 mg、2.06 ミリモル) の DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 (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 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 Na_2SO_4 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) 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

【化161】



【0390】

5-プロモ-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 K_2CO_3 (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 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 Na_2SO_4 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)

【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)、 K_2CO_3 (52 mg、0.38 ミリモル)、LiCl (5.3 mg、0.13 ミリモル) および ZnCl_2 (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 N_2 で 5 分間脱気処理に付した。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58 mg、0.063 ミリモル) を加え、その混合物を N_2 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 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 で濯ぎ、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)

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

10

20

30

40

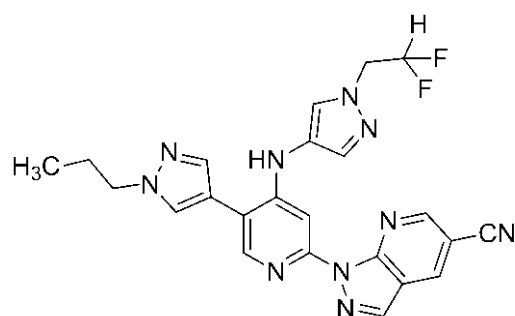
50

7.3 (M+H)⁺; HPLC rt 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】



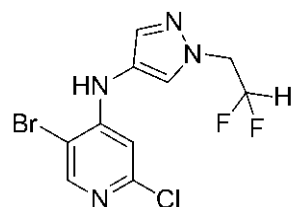
(256)

10

【0393】

中間体256A: 5-ブromo-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】



(256A)

20

【0394】

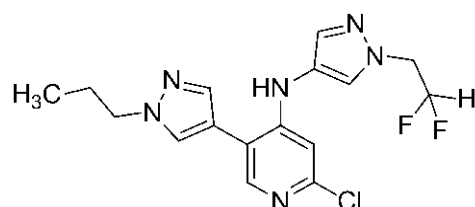
5-ブromo-2,4-ジクロロピリジン(1g、4.41ミリモル)のDMA(10mL)中攪拌溶液に、1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(0.648g、4.41ミリモル)およびDIPEA(3.08mL、17.6ミリモル)を加えた。反応混合物を120℃で14時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮乾固させ、次にEtOAcと水との間に分配した。層を分離し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。その生成物をカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、5-ブromo-2-クロロ-N-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-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

30

【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】



(256B)

40

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 K_2CO_3 (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 p h o s 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 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 Na_2SO_4 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 - d_6) 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 (td, $J = 15.11$ 、3.78 Hz, 2 H)、4.05 - 4.19 (m, 2 H)、1.84 (sxt, $J = 7.25$ Hz, 2 H)、0.80 - 0.96 (m, 3 H) ; LCMS : 367.2 (M + H)

10

【0397】

20

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)、 K_2CO_3 (57 mg、0.41ミリモル)、LiCl (5.8 mg、0.14ミリモル) および $ZnCl_2$ (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 N_2 で5分間脱気処理に付した。 $Pd_2(dba)_3$ (37 mg、0.04ミリモル) を加え、該混合物を N_2 で5分間さらに脱気処理に供し、次に密封した管中120 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、有機濾液を濃縮し、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 - d_6) 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 (td, $J = 15.2$ 、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 1.6 6分、条件 E

30

40

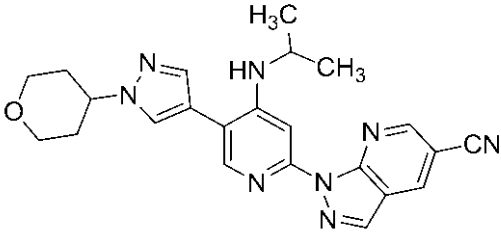
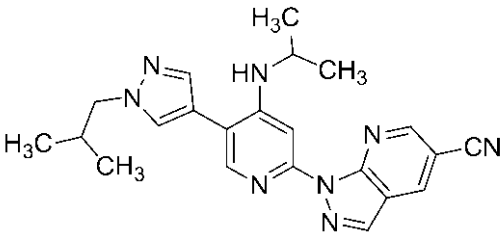
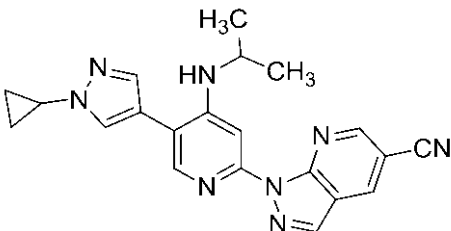
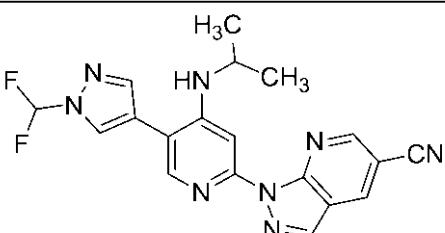
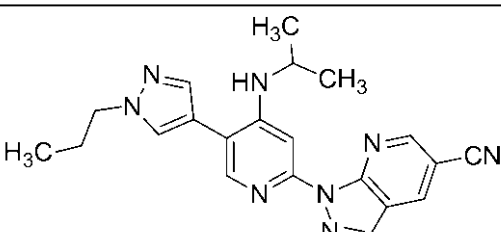
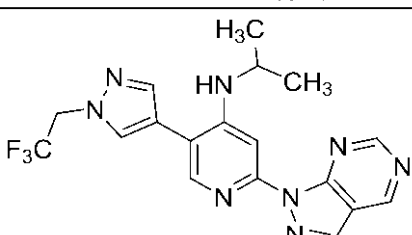
【0398】

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 4 7】

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

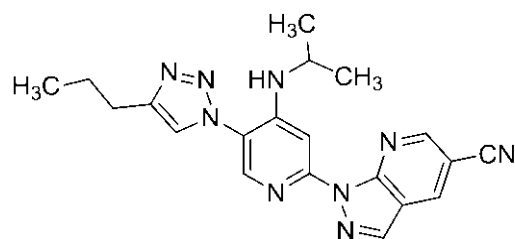
【 0 4 0 0 】

実施例 2 6 3

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 1 6 5】



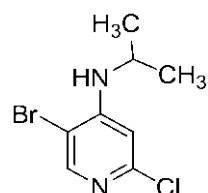
(263)

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 1 6 6】



(263A)

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 m L 、 1 9 . 8 3 ミリモル) 、 およびヒューニツヒ塩基 (1 1 . 6 m L 、
 6 6 . 1 ミリモル) の D M F (5 m L) 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、10% 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 249.0 (M + H)

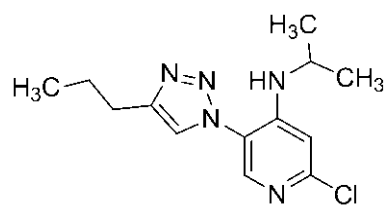
20

【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 1 6 7】



(263B)

【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 m g 、 0 .
 4 0 1 ミリモル) 、 アジ化ナトリウム (5 2 . 1 m g 、 0 . 8 0 1 ミリモル) 、 アスコルビ
 ン酸ナトリウム (7 . 9 4 m g 、 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 m g 、 0 . 1 2 0 ミリモル) の室温でのエタノール (1 . 4 m L)
) および H ₂ O (0 . 6 0 0 m L) 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 m g 、 0 . 0 8 0 ミリモル) およびペンタ - 1 - イン (1 3 6 m g
 、 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、25 に冷却し、
 上記されるような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 m L) 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 (4 6 m g 、 3 7 % 収率) を得た。 L C M S 2 5 2 . 2 (M - N 2) ⁺

【 0 4 0 4 】

実施例 2 6 3 :

2 0 m L 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 (2 4 m g 、 0 . 0 8 6 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 (1 8 . 5 5 m g 、 0 . 1 2 9 ミリモル) 、 および三塩基性リン酸カリウム (5 4 . 6 m g 、 0 . 2 5 7 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 (9 . 0 7 m g 、 0 . 0 1 9 ミリモル) および P d ₂ (d b a) ₃ (7 . 8 6 m g 、 8 . 5 8 マイクロモル) 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、真空中で濃縮した。生成物を分取性 H P L C 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・T F A (1 5 m g 、 3 4 % 収率) を得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆)

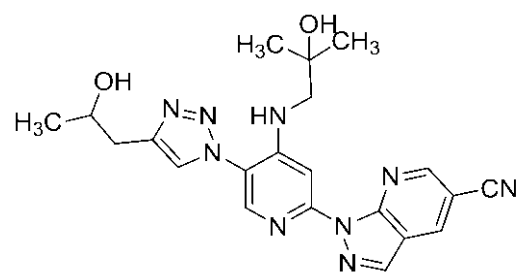
9 . 0 5 (s , 1 H) 、 9 . 0 1 (s , 1 H) 、 8 . 6 6 (b r s . , 1 H) 、 8 . 3 8 (s , 1 H) 、 8 . 3 2 (b r s . , 1 H) 、 7 . 5 0 (b r s . , 1 H) 、 6 . 5 8 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 6 (m , 1 H) 、 2 . 7 2 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) 、 1 . 7 2 (s x t , J = 7 . 4 H z , 2 H) 、 1 . 2 3 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) 、 0 . 9 9 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) ; L C M S 3 8 8 . 3 (M + H) ⁺ ; H P L C r t 1 . 6 5 分、条件 C

【 0 4 0 5 】

実施例 2 6 4

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

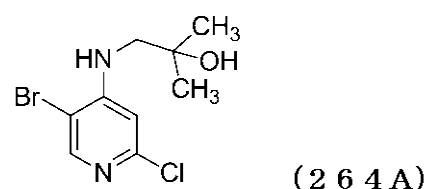
【 化 1 6 8 】



【 0 4 0 6 】

中間体 2 6 4 A : 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 1 6 9 】



【 0 4 0 7 】

5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリジン (5 0 0 m g 、 2 . 2 0 ミリモル) 、 1 - アミノ

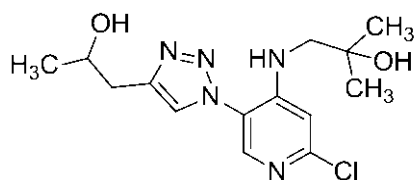
- 2 - メチルプロパン - 2 - オール (1 9 6 m g 、 2 . 2 0 ミリモル) およびヒューニッヒ塩基 (1 . 1 5 5 m L 、 6 . 6 1 ミリモル) の室温での D M A (1 0 m L) 中の攪拌溶液を次に防護壁の後方にて 1 0 0 で 2 時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 0 % L i C l (3 x) で洗浄した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 1 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (6 5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



(2 6 4 B)

【 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

30

【 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 (brs., 1H)、8.46 (s, 1H)、8.41 (brs., 1H)、7.53 (brs., 1H)、6.87 (brs., 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 単一 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 単一 エナンチ オマー		1.02	G	402.1

10

20

30

40

【表 5 0】

275 単一 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

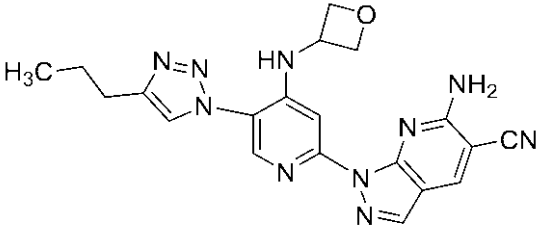
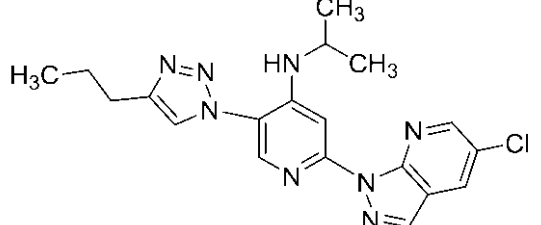
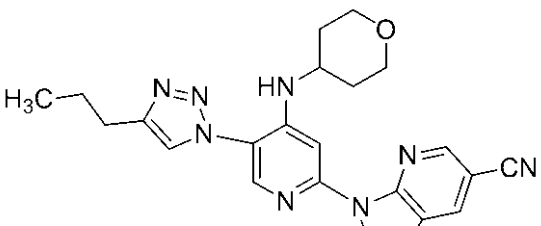
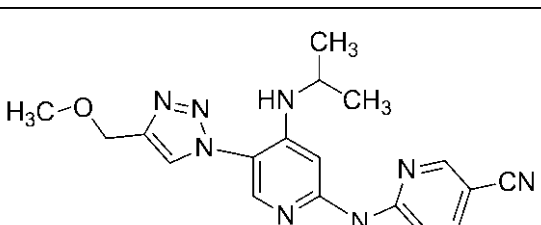
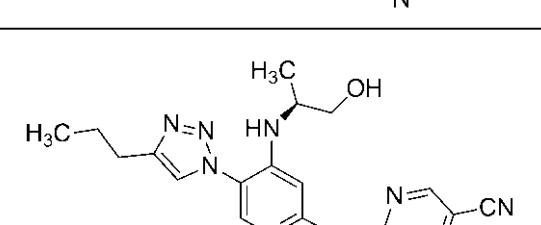
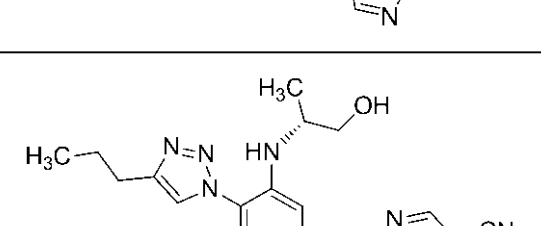
10

20

30

40

【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

10

20

30

40

【表 5 2】

287		1.38	C	418.0
288		1.35	C	404.2
289 単一 エナンチ オマー		1.53	C	406.1
290 単一 エナンチ オマー		1.62	C	406.1
291 単一 エナンチ オマー		1.53	C	406.1
292 単一 エナンチ オマー		1.62	C	406.1

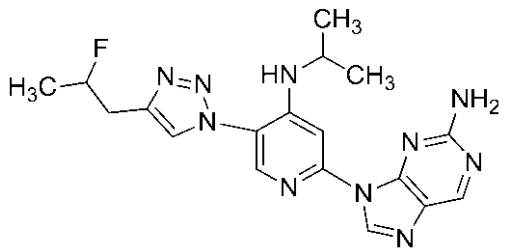
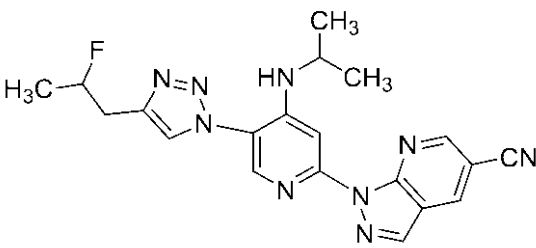
10

20

30

40

【表 5 3】

293 単一 エナンチ オマー		1.24	C	397.2
294		1.65	C	403.3

10

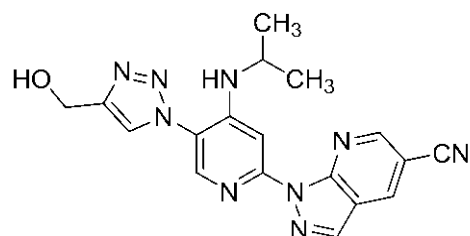
【 0 4 1 3 】

実施例 2 9 5

20

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 1 7 1 】



(2 9 5)

30

【 0 4 1 4 】

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 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) 、 アジ化ナトリウム (8 . 4 4 m g 、 0 . 1 3 0 ミリモル) 、 アスコルビン酸ナトリウム (2 . 4 5 0 m g 、 0 . 0 1 2 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 (2 . 6 4 m g 、 0 . 0 1 9 ミリモル) の室温での DMSO (2 m L) および H₂O (0 . 4 0 0 m L) 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 . 3 5 6 m g 、 0 . 0 1 2 ミリモル) およびプロパ - 2 - イン - 1 - オール (6 . 9 3 m g 、 0 . 1 2 4) を添加した。該反応混合物を室温で 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。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。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 m g 、 1 9 % 収率) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 9 . 0 3 (d , J = 1 8 . 3 H z , 2 H) 、 8 . 6 5 (s , 1 H) 、 8 . 4 6 (s , 1 H) 、 8 . 2 9 (s , 1 H) 、 7 . 4 8 (s , 1 H) 、 6 . 4 8 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) 、 5 . 4 5 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) 、 4 . 6 5 (d , J = 5 . 4 H z , 2 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 7 5 (m , 1 H) 、 1 . 2 1 (d , J = 6 . 3 H z , 6 H) ; LCMS 3 7 6 . 2 (M + H)⁺ ; HPLC

40

50

C r t 1.13分、条件C

【0415】

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。

【0416】

表18

【表54】

Ex. No.	構造式	HPLC t_r (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

10

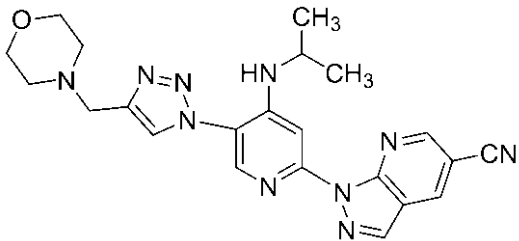
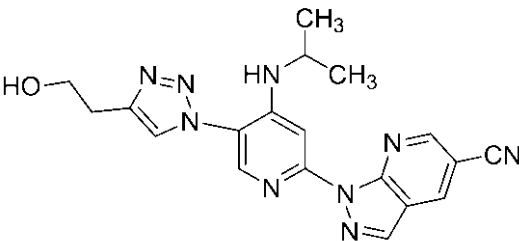
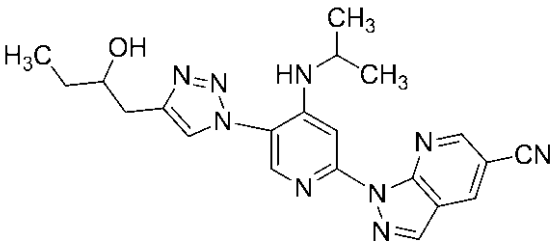
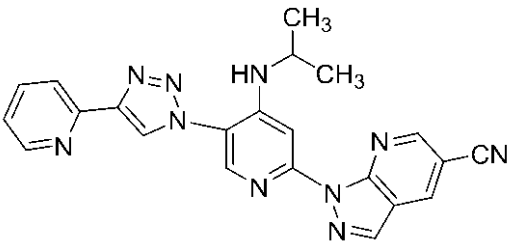
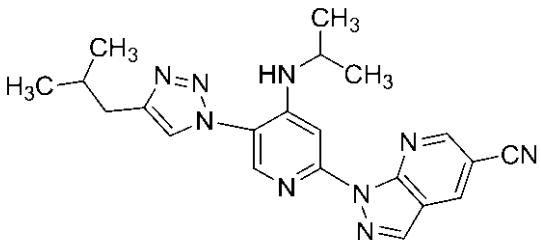
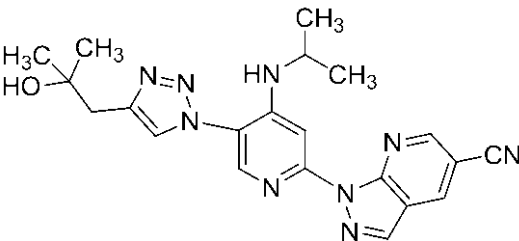
20

30

40

50

【表 5 5】

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

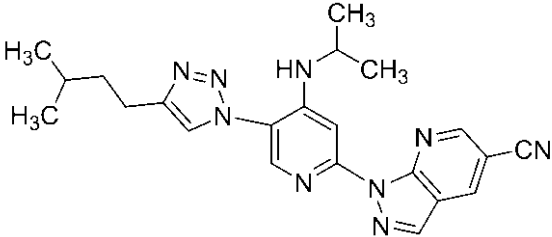
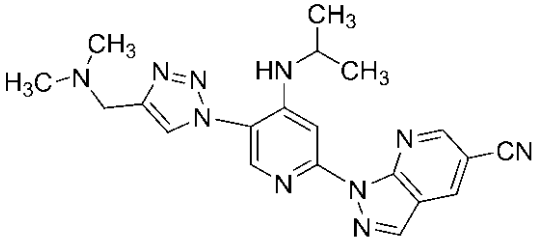
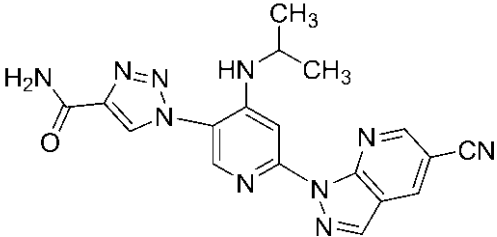
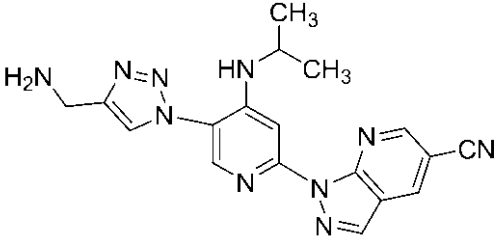
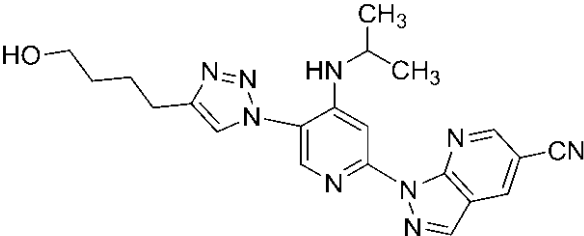
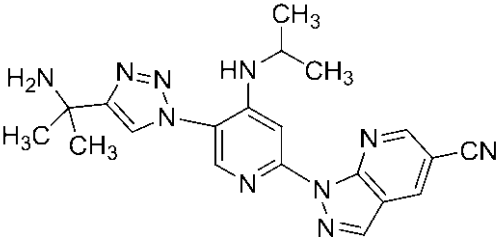
10

20

30

40

【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

10

20

30

40

【表 5 7】

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

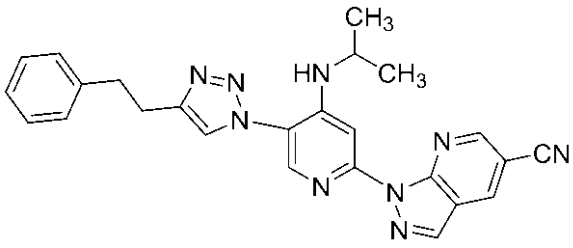
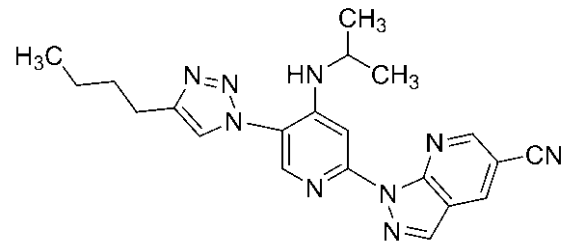
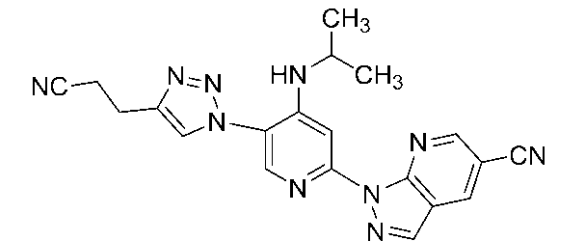
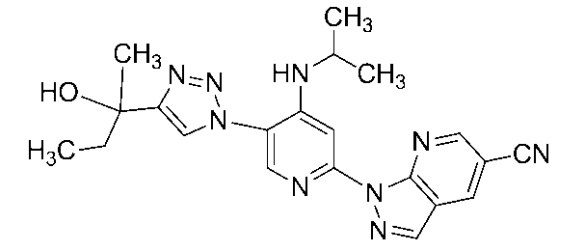
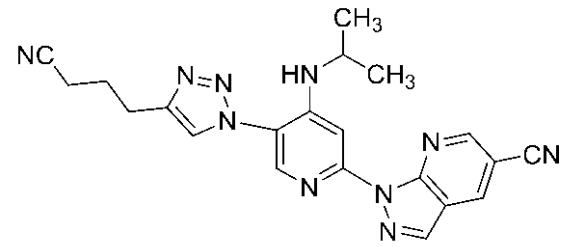
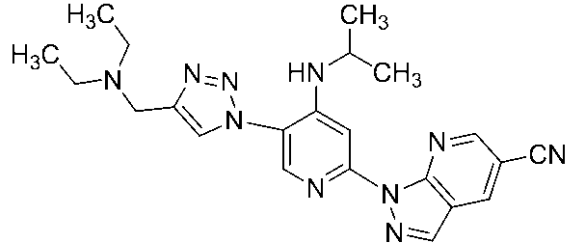
10

20

30

40

【表 5 8】

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

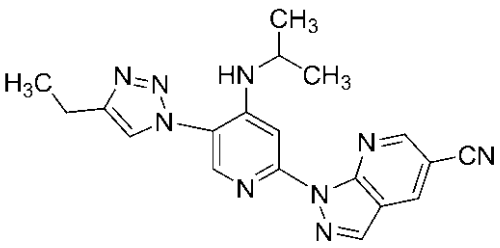
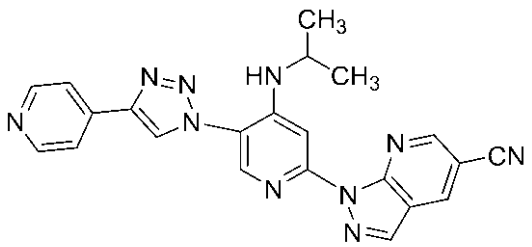
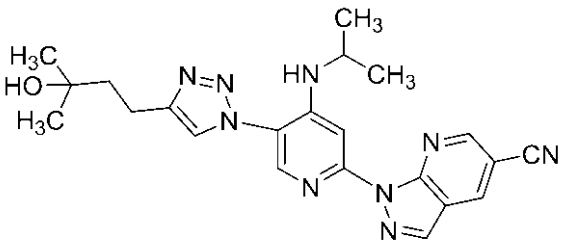
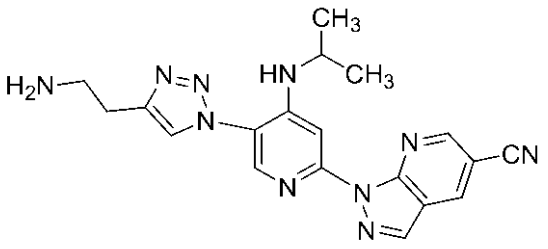
10

20

30

40

【表 5 9】

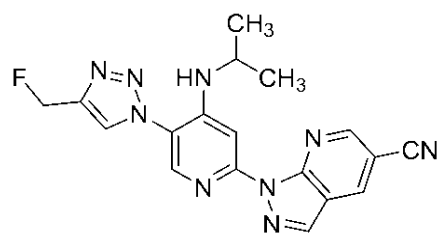
325		1.32	D	374.0
326		1.56	C	423.2
327		1.43	C	432.0
328		0.91	D	389.2

【 0 4 1 7 】

実施例 3 2 9

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 1 7 2 】



(3 2 9)

【 0 4 1 8 】

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 m g、 0. 0 2 1 ミリモル) の無水ジクロロメタン (1

10

20

30

40

50

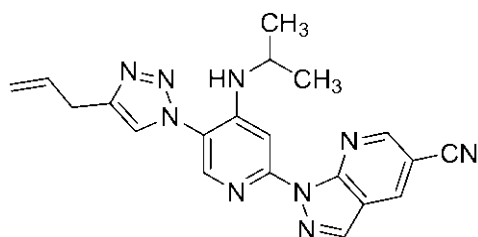
0 mL) 中の攪拌懸濁液を窒素下にて - 78 °C に冷却し、DAST (0.08 mL、0.61 mmol) で処理した。該反応混合物を - 78 °C で1時間攪拌し、次に室温で5時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。メタノールを注意して添加し、反応をクエンチさせ、ついでその中身を濃縮した。生成物を分取性HPLCに付して精製し、1 - (5 - (4 - (フルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (3.2 mg、38%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 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 r_t 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】

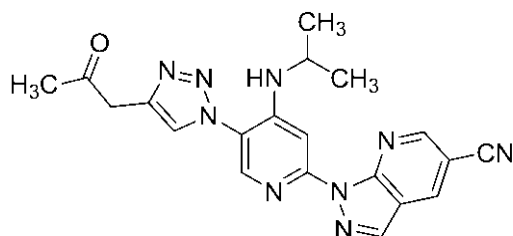
1 - (5 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4 - b]ピリジン - 5 - カルボニトリル (8 mg、0.021 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌懸濁液を窒素下にて - 78 °C に冷却し、DAST (0.080 mL、0.609 mmol) で処理した。反応混合物を - 78 °C で1時間、次に室温で5時間攪拌し、その時点でLCMSによってその反応は完了していると判断された。メタノールを注意して添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) 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 r_t 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

【化 1 7 4】



(331)

【0422】

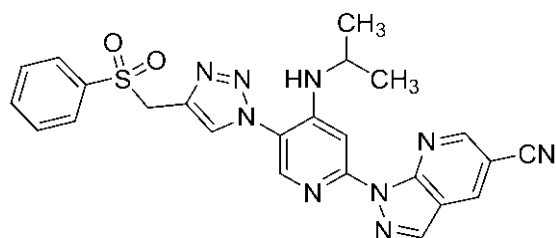
2ドラムのバイアルにて、1-(5-(4-(2-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(110mg、0.273ミリモル)のジクロロメタン(5mL)中の攪拌懸濁液をデス-マーチン・ペルヨージナン(173mg、0.409ミリモル)で処理した。該バイアルを窒素で満たし、密封し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(0.5mL)を添加し、該混合物を気体の発生が止むまで攪拌した。層を分離し、水相をジクロロメタン(3x)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 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-(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(110mg、100%収率)を得た。 ^1H NMR(500MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.03(d, $J=18.0\text{Hz}$, 2H)、8.66(s, 1H)、8.45(s, 1H)、8.31(s, 1H)、7.49(s, 1H)、6.50(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)、4.01(s, 2H)、3.86-3.75(m, 1H)、2.24(s, 3H)、1.22(d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H); LCMS 402.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC t_r 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)-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 1 7 5】

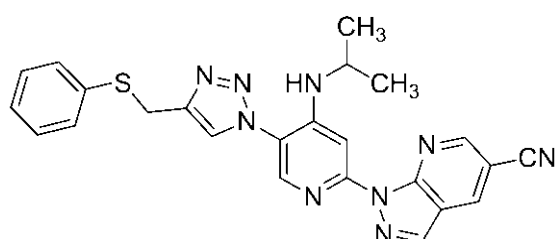


(332)

【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)-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 1 7 6】



(332A)

10

20

30

40

50

【0425】

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)、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 (3x) 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) - 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 (50 mg、78%収率) を得た。LCMS 468.0 (M+H)⁺

10

【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) - 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 (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 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) - 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 (15 mg、28%収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 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 r_t 1.77分、条件 C

20

30

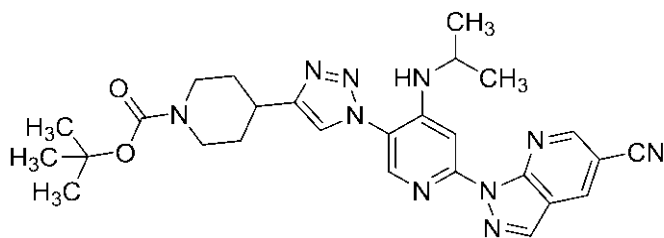
【0427】

実施例 333

tert - ブチル 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 - カルボキシレート

【化177】

40



(333)

【0428】

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 (500 mg、1.237ミリモル)、ア

50

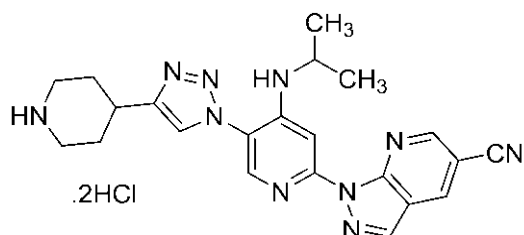
ジ化ナトリウム (84 mg、1.3 ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (24.5 mg、0.124 ミリモル)、(1S,2S)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (26.4 mg、0.186 ミリモル) の室温での DMSO (6 mL) および H₂O (1.2 mL) 中の攪拌懸濁液に窒素を 5 分間通気し、次にヨウ化銅 (I) (23.56 mg、0.124 ミリモル) および tert-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (259 mg、1.237 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で 20 時間攪拌し、その時点で LCMS によって反応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 (3x) 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 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-カルボキシレート (165 mg、23% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 9.05 (d, J = 12.6 Hz, 2H)、8.66 (brs., 1H)、8.47 (brs., 1H)、8.35 (brs., 1H)、7.50 (brs., 1H)、6.61 (brs., 1H)、5.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、3.99 (brs., 2H)、3.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、3.30、2.97 (brs., 2H)、2.02 (d, J = 1.7 Hz, 2H)、1.57 (d, J = 13.1 Hz, 2H)、1.42 (d, J = 2.4 Hz, 9H)、1.24 (brs., 6H); 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】



(334)

【0430】

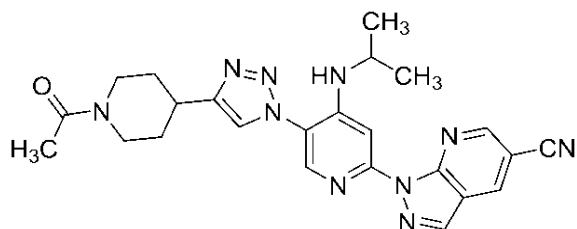
tert-ブチル 4-(1-(6-(5-シアノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.303 ミリモル) の室温での CH₂Cl₂ (2 mL) 中の攪拌溶液に、4N HCl / ジオキサン (0.757 mL、3.03 ミリモル) を添加した。4 時間後、該反応混合物を濃縮し、1-(4-(イソプロピルアミノ)-5-(4-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-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

【化 1 7 9】



(335)

【0432】

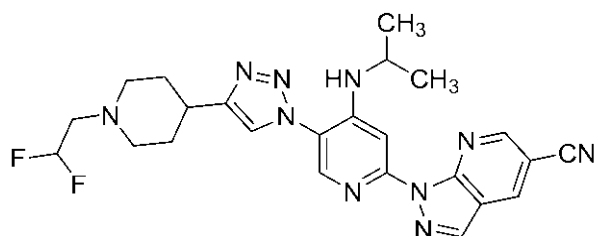
1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル・2 HCl (20 mg、0.040ミリモル) の DMF (2 mL) 中攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0.017 mL、0.120ミリモル) を、つづいて無水酢酸 (4.14 μ l、0.044ミリモル) を添加した。該混合物を室温で 1 時間攪拌し、その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を酢酸エチル (2 mL) で希釈し、濾過し、真空中で濃縮した。生成物を分取性 HPLC 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 (13 mg、65 % 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.04 (d , J = 15.3 Hz , 2 H)、8.66 (s , 1 H)、8.46 (s , 1 H)、8.33 (s , 1 H)、7.48 (s , 1 H)、6.61 (d , J = 7.5 Hz , 1 H)、4.40 (d , J = 12.7 Hz , 1 H)、3.95 - 3.75 (m , 2 H)、3.22 (t , J = 11.7 Hz , 1 H)、3.07 (t , J = 11.4 Hz , 1 H)、2.81 - 2.69 (m , 1 H)、2.03 (s , 4 H)、1.71 - 1.59 (m , 1 H)、1.58 - 1.45 (m , 1 H)、1.23 (d , J = 6.3 Hz , 6 H) ; LCMS 471.2 (M + H)⁺ ; HPLC r t 1.59 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 1 8 0】



(336)

【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 HCl (20 mg、0.040ミリモル) の室温での DMF (2 mL) 中攪拌懸濁液に、炭酸カリウム (5.51 mg、0.040ミリモル) を、つづいて 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヨードエタン (7.66 mg、0.040ミリモル) を添加した。1 時間攪拌した後、該反応混合物を 100 ° で 1 時間加熱し、次に室温で 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。生成物を分取性 HPLC 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

10

20

30

40

50

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) 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(brs., 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 r_t 1.72分、条件C

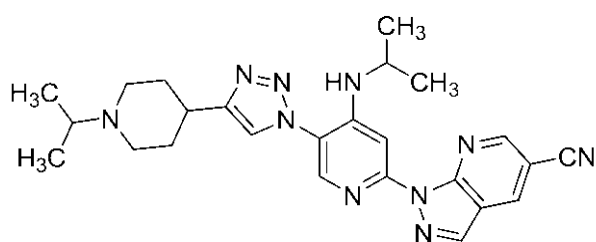
【0435】

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 r_t 1.09分、条件D

30

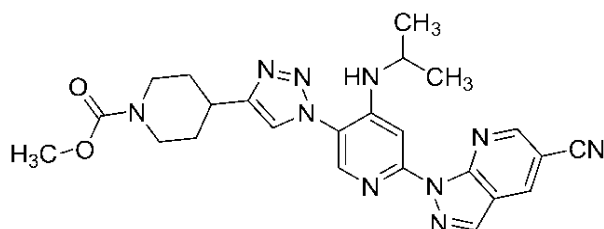
【0437】

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-カルボキシレート

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 HCl (20 mg、0.040ミリモル) の室温での THF (5 mL) 中攪拌懸濁液に、トリエチルアミン (0.011 mL、0.080ミリモル) を、つづいてクロロギ酸メチル (3.09 μ l、0.040ミリモル) を添加した。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 - カルボキシレート (12 mg、62% 収率) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) 9.11 - 8.98 (m , 2 H)、8.66 (b r s . , 1 H)、8.46 (s , 1 H)、8.34 (b r s . , 1 H)、7.49 (b r s . , 1 H)、6.62 (d , J = 7.6 Hz , 1 H)、4.03 (b r s . , 3 H)、3.86 - 3.76 (m , 1 H)、3.61 (s , 2 H)、3.07 - 2.98 (m , 2 H)、2.04 (d , J = 11.5 Hz , 2 H)、1.59 (q d , J = 12.2、4.1 Hz , 2 H)、1.23 (d , J = 6.4 Hz , 6 H) ; LCMS 487.2 (M + H)⁺ ; HPLC r t 1.61 分、条件 C

10

【 0 4 3 9 】

表 19 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 】

20

表 19

【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

【 0 4 4 1】

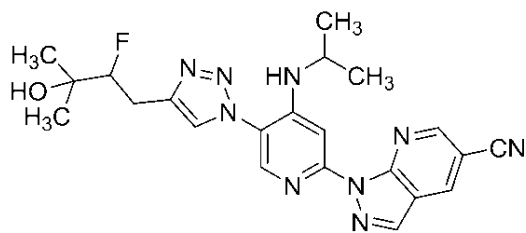
実施例 3 4 5

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

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) - 1H - 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】



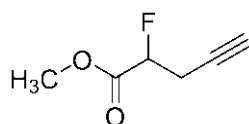
(345)

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 - ブロモプロパ - 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はブロミドの消費を示す。気体を放出するのに、シリンジの針をセプタムに通して入れ、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 x 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回濯ぎ、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、クロロホルム - d) 3.84(s, 3H)、2.92 - 2.74(m, 2H)、2.14 - 2.00(m, 1H)、1.27(d, J = 5.3 Hz, 1H); LCMS 130.2(M + H)⁺

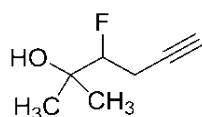
20

30

【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)

40

【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) 5.29(s, 1H)、3.78 - 3.68(m, 2H)、2.67 - 2.51(m, 1H)、1.88 - 1.78(m,

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 (50 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 (3x) 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) - 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 (45 mg、23% 収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.50 (s, 1H)、6.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、4.87 (s, 1H)、4.72 - 4.42 (m, 2H)、3.83 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 2H)、1.27 - 1.18 (m, 12H); LCMS 450.0 (M + H)⁺

【0447】

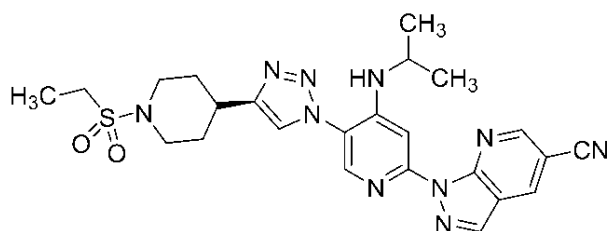
個々のエナンチオマーを分取性キラル超臨界流体クロマトグラフィーに付して分離した。2番目に溶出するエナンチオマー、実施例345 (異性体2): ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.96 (brs, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.40 (brs, 2H)、7.84 (s, 1H)、7.75 (brs, 1H)、6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.71 (dd, J = 9.9、2.0 Hz, 1H)、4.59 (dd, J = 8.3、4.3 Hz, 1H)、3.91 (dq, J = 12.9、6.3 Hz, 1H)、3.39 - 3.28 (m, 1H)、3.29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



(346)

【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・2HCl (30 mg、0.06ミリモル) およびトリ

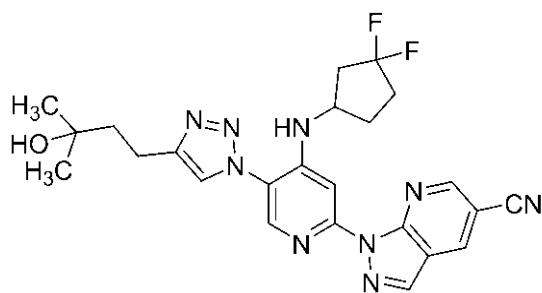
エチルアミン (80 μ L、0.55 ミリモル) の DMF (1 mL) 中攪拌溶液を塩化エタン
 スルホニル (7.7 mg、0.06 ミリモル) で処理した。反応混合物を 1 時間攪拌し、
 その時点で LCMS によってその反応は完了していると判断された。反応混合物を濾過し、
 分取性 HPLC に付して精製し、1 - (5 - (4 - (1 - (エチルスルホニル) ピペリ
 ジン - 4 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 4 - (イソプロピルア
 ミノ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3,4 - b]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

【 0450 】

実施例 347

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

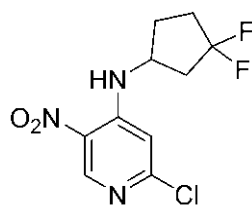
【 化 187 】



【 0451 】

中間体 347A : 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

【 化 188 】



【 0452 】

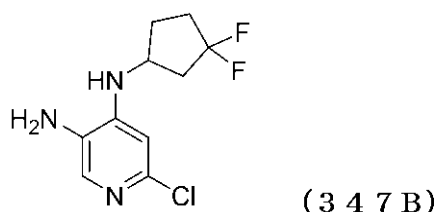
2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン (1 g、5.2 ミリモル) のアセトニトリル (2
 0 mL) 中攪拌溶液に、3,3 - ジフルオロシクロペンタンアミン (0.63 g、5.2 ミ
 リモル) および DIPEA (2.71 mL、15.6 ミリモル) を室温で添加し、3 時間攪
 拌した。反応混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチルと水との間に抽出させた。有機層を Na₂SO₄
 で乾燥させ、濾過し、油状物にまで濃縮した。その粗残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィー (10 % 酢酸エチル / 石油エーテル) に付して精製し、2 - クロロ - N
 - (3,3 - ジフルオロシクロペンチル) - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1.2 g、
 82 % 収率) を淡黄色の固体として得た。¹ H NMR (300 MHz、DMSO - d₆)
 8.86 - 8.92 (m, 1 H)、8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1 H)、7.2
 4 (s, 1 H)、4.28 - 4.48 (m, 1 H)、2.57 - 2.76 (m, 1 H)、1.
 75 - 2.40 (m, 5 H) ; LCMS m / z 279.3 (M + H)

【 0453 】

中間体 347B : 6 - クロロ - N4 - (3,3 - ジフルオロシクロペンチル) ピリジン -

3,4 - ジアミン

【化 1 8 9】



【 0 4 5 4】

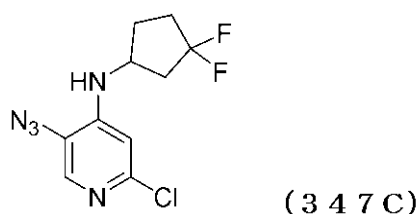
2 - クロロ - N - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (1 . 8 g 、 6 . 5 ミリモル) の酢酸エチル (2 0 m L) 中溶液に、酸化白金 (I I) (1 . 3 7 g 、 6 . 5 ミリモル) を添加した。該反応混合物を水素雰囲気下で 1 4 時間攪拌した。その反応混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させて 6 - クロロ - N 4 - (3 , 3 - ジフルオロシクロペンチル) ピリジン - 3 , 4 - ジアミン (1 . 5 g 、 7 4 % 収率) を褐色の液体として得、それを精製することなく次の工程にて用いた。LCMS m/z 248.3 (M + H)

10

【 0 4 5 5】

中間体 3 4 7 C : 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 1 9 0】



20

【 0 4 5 6】

6 - クロロ - N 4 - (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 (2 0 m L) 中溶液に、DMA P (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 . 4 5 g 、 1 2 . 1 ミリモル) のアセトニトリル (1 0 m L) 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 Na H C O ₃ 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 Na ₂ S O ₄ 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 、 3 7 % 収率) を褐色の液体として得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS m/z 246.3 (M - N 2)

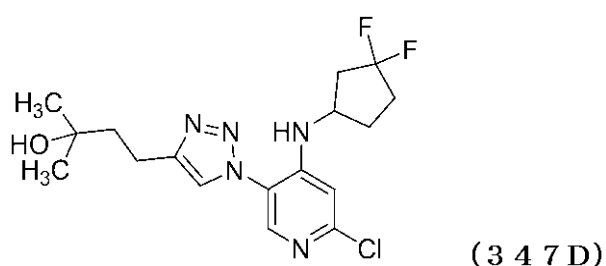
30

【 0 4 5 7】

中間体 3 4 7 D : 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) - 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

【化 1 9 1】



【 0 4 5 8】

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 -

50

アミン (1.3 g、4.8 ミリモル) の t - B u O H (10 m L) および水 (10 m L) 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 (I I) (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、 Na_2SO_4 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) - 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 g、55 % 収率) を黒色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.23 (s, 1 H)、8.04 (s, 1 H)、7.01 (s, 1 H)、6.76 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H)、4.15 - 4.26 (m, 1 H)、2.69 - 2.82 (m, 2 H)、2.56 - 2.66 (m, 1 H)、1.91 - 2.36 (m, 4 H)、1.63 - 1.84 (m, 2 H)、1.52 - 1.61 (m, 1 H)、1.02 - 1.20 (m, 6 H) ; LCMS m/z 386.4 ($M+H$)

【 0459 】

実施例 347 :

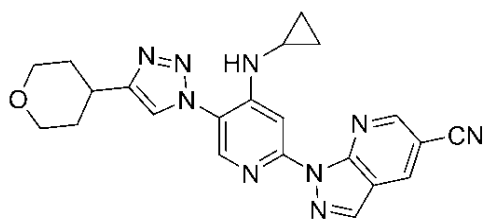
4 - (1 - (6 - クロロ - 4 - ((3,3 - ジフルオロシクロペンチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2 - メチルブタン - 2 - オール (120 mg、0.31 ミリモル) の圧力管中の 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中溶液に、1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45 mg、0.31 ミリモル)、キサントホス (180 mg、0.31 ミリモル)、 K_2CO_3 (129 mg、0.93 ミリモル)、塩化リチウム (13.2 mg、0.31 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。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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) - 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、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.06 (dd, $J = 13.1, 2.0 \text{ Hz}$, 2 H)、8.68 (s, 1 H)、8.33 (d, $J = 11.0 \text{ Hz}$, 2 H)、7.54 (s, 1 H)、6.86 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1 H)、4.33 (s, 1 H)、4.26 - 4.13 (m, 1 H)、2.89 - 2.76 (m, 2 H)、2.63 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H)、2.32 - 2.05 (m, 5 H)、1.89 - 1.76 (m, 4 H)、1.19 (s, 6 H) ; 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 - 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

【化 1 9 2】



(348)

【0461】

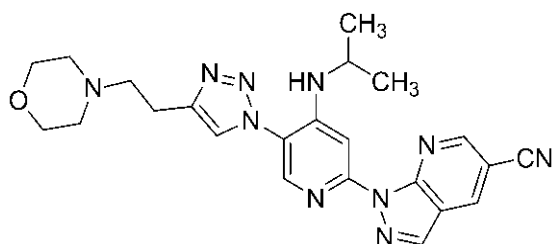
20 mL のマイクロ波用バイアルにて、2 - クロロ - N - シクロプロピル - 5 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 4 - アミン (100 mg、0.31 ミリモル)、1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (45.1 mg、0.31 ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム (199 mg、0.94 ミリモル) のジオキサン (2 mL) 中混合物に窒素を 5 分間通気して脱気処理に供した。分離バイアルにて、Pd₂(dba)₃ (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 ° 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、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) 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 1 9 3】

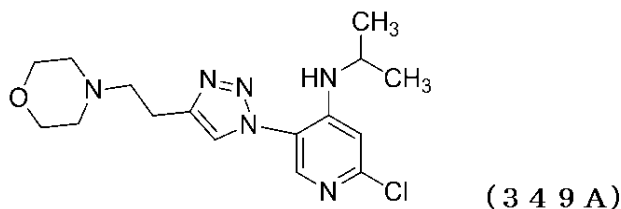


(349)

【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 1 9 4】



【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 ° 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)⁺

10

20

【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 / ジオキサン (0.2 mL) 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。反応混合物を防護壁の後方で攪拌しながら 80 ° 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) 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

30

40

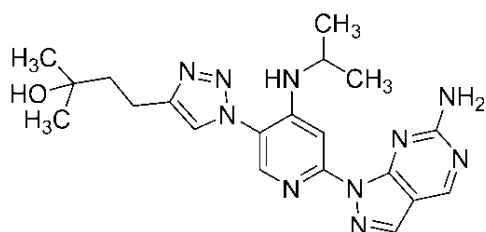
【0466】

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

50

【化 195】



(350)

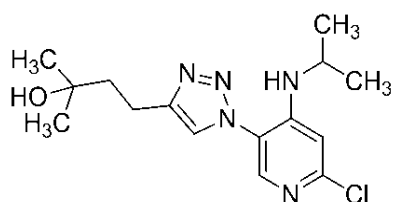
【0467】

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 -

10

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 196】



(350A)

【0468】

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 (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)、(1 S, 2 S) - 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 (2
0 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 ° 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 回以上濯いだ。有機層を硫酸ナトリウムで
乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) 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 - 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)

20

8.05 (s, 1H)、7.65 - 7.62 (m, 1H)、6.69 (s, 1H)、6.51 - 6.43 (m, 1H)、3.77 - 3.63 (m, 1H)、2.99 - 2.90 (m, 2H)、2.01 - 1.93 (m, 2H)、1.34 (s, 6H)、1.30 - 1.25 (m, 7H) ; LCMS 324.3 (M + H)⁺

30

【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) - 1H - 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 - プリン - 2 - アミン (1
6.7 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 ° 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

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(29mg、51%収率)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 8.76(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.20(s, 1H)、8.08(s, 1H)、6.52(d, J=7.7Hz, 1H)、3.92(dq, J=13.1、6.5Hz, 1H)、3.50(br s., 1H)、2.81-2.73(m, 2H)、1.83-1.74(m, 2H)、1.24(d, J=6.3Hz, 7H)、1.16(s, 7H); LCMS 422.9(M+H)⁺

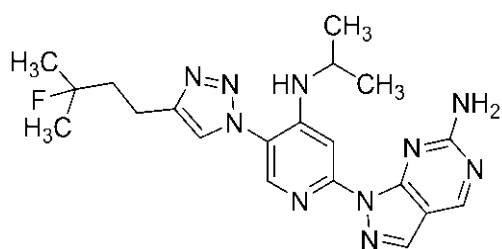
【0470】

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】



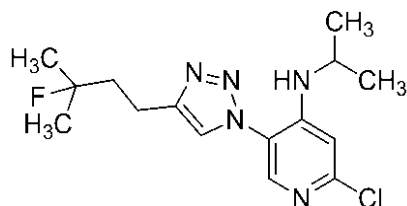
(351)

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(500mg、1.54ミリモル)の無水ジクロロメタン(10mL)中攪拌懸濁液を窒素下で-78℃に冷却し、DAST(0.20mL、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(254mg、45%収率)を得た。LCMS 326.1(M+H)⁺

40

【0473】

実施例351:

20mL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(40mg、0.123ミリモル)、9H-プリン-2-アミン(16.6mg、0.123ミリモル)、および三塩基性リン酸カリウム(78mg、0.37ミリモル)のジオキサン(2mL)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 (6.5 mg、0.014 ミリモル) および $Pd_2(dba)_3$ (5.6 mg、6.14 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 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 (26 mg、51% 収率) を得た。 1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 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, $J = 7.7$ Hz, 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, $J = 6.3$ Hz, 6H); LCMS 424.9 (M+H) $^+$; HPLC r_t 1.59 分、条件 C

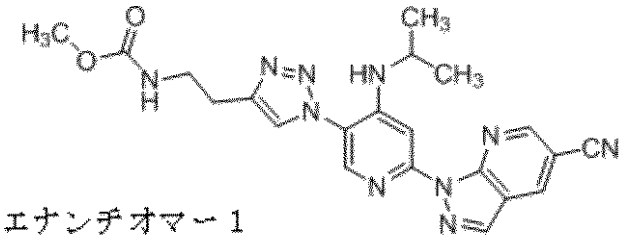
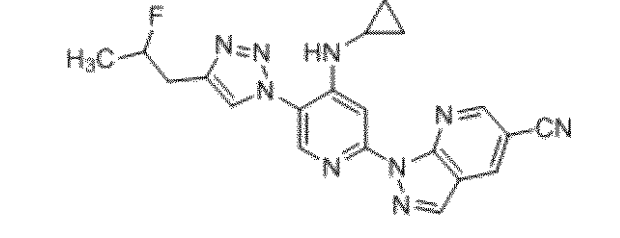
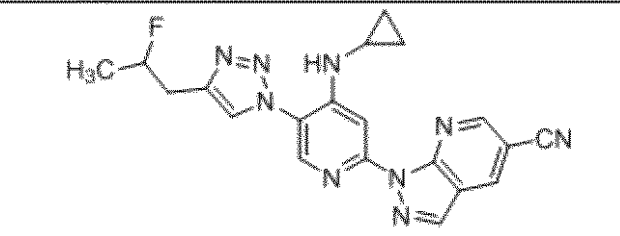
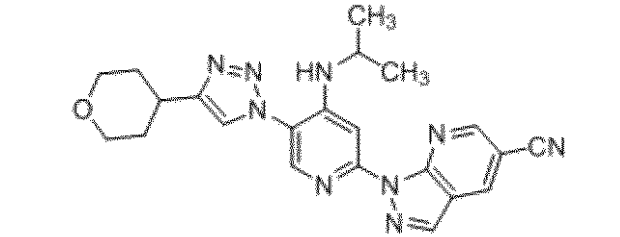
【0474】

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】

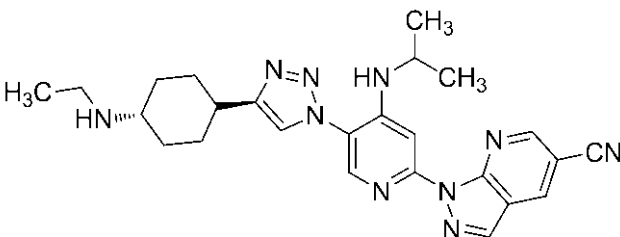
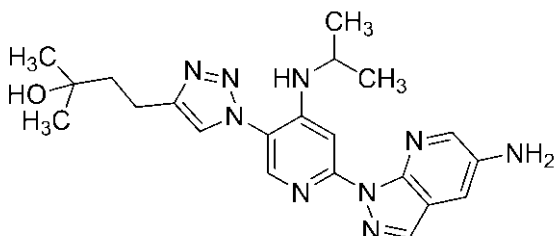
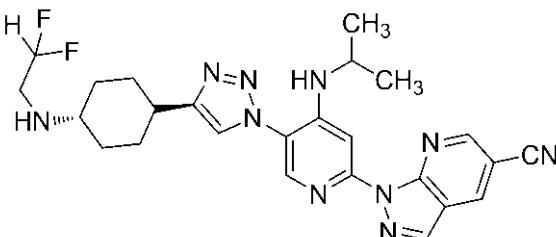
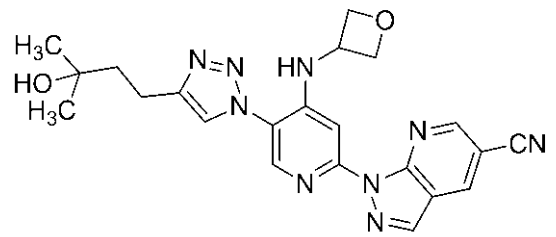
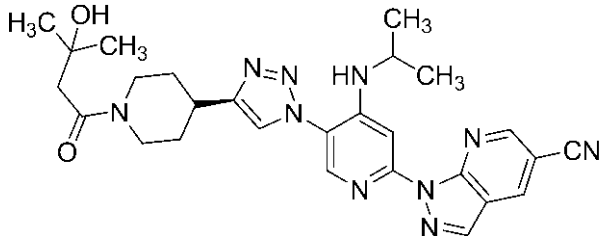
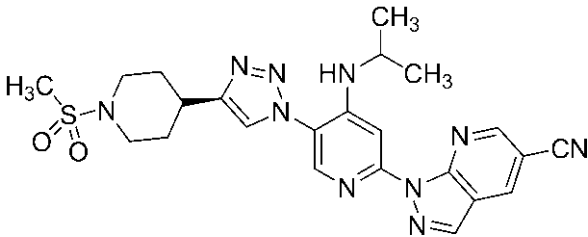
Ex. No.	構造式	HPLC rt (分)	HPLC 条件	LCMS
352	 <p>エナンチオマー 1</p>	1.37	C	447.2
353	 <p>エナンチオマー 2</p>	1.5	C	404
354		1.49	C	404.2
355		0.81	D	430.6

10

20

30

【表 6 2】

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

10

20

30

40

【表 6 3】

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

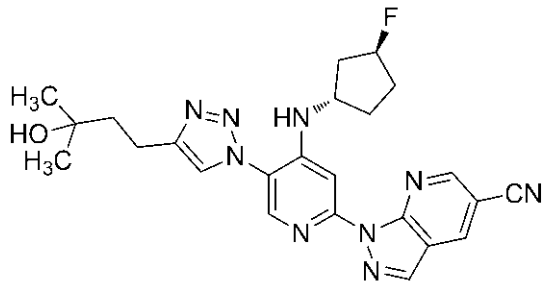
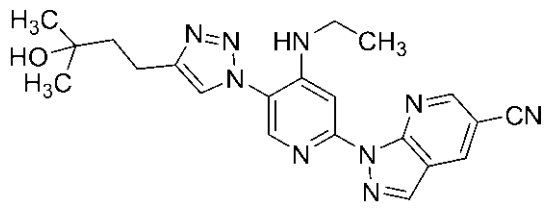
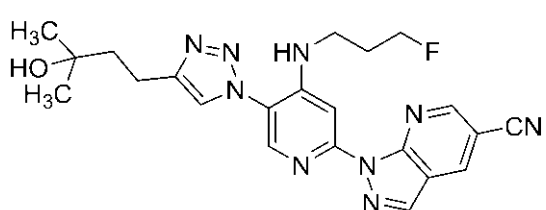
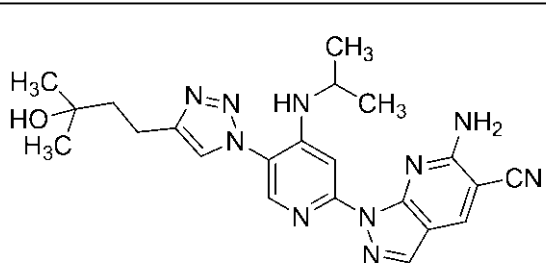
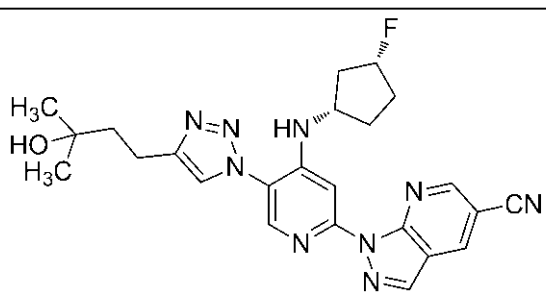
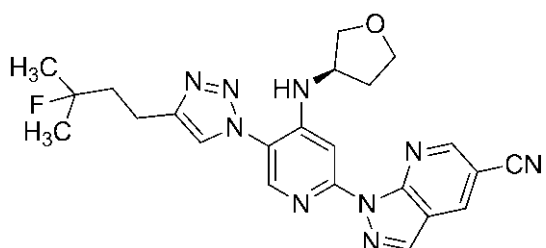
10

20

30

40

【表 6 4】

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

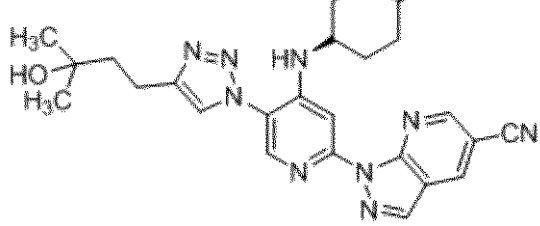
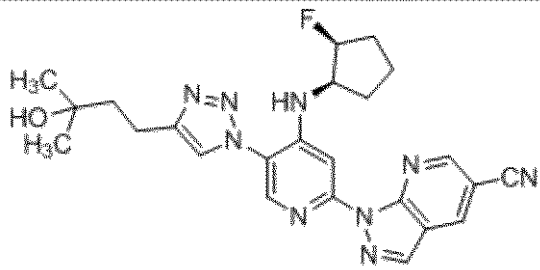
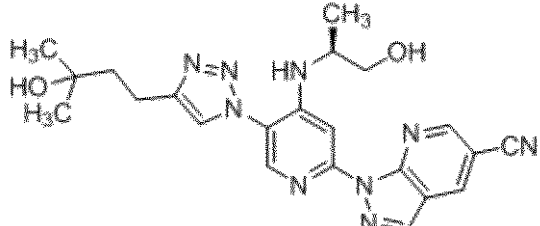
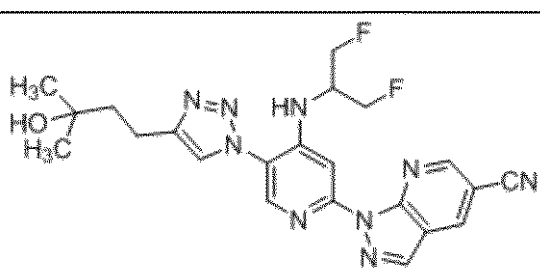
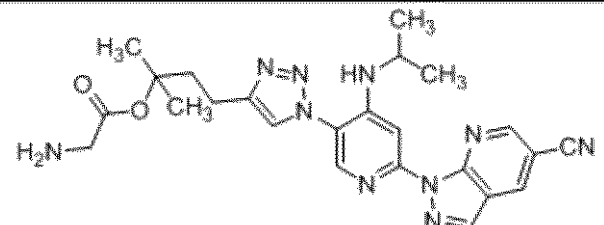
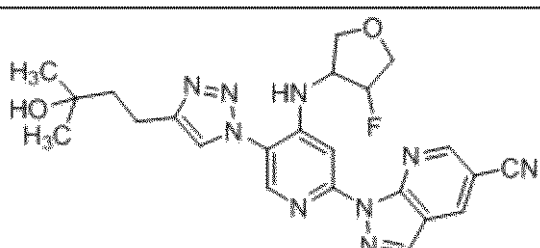
10

20

30

40

【表 6 5】

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

10

20

30

40

【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

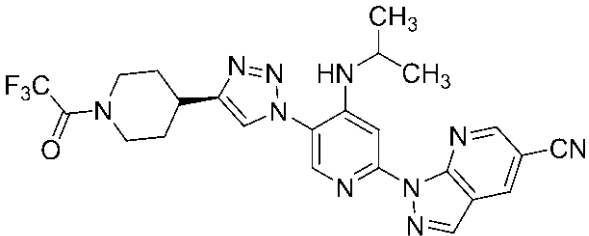
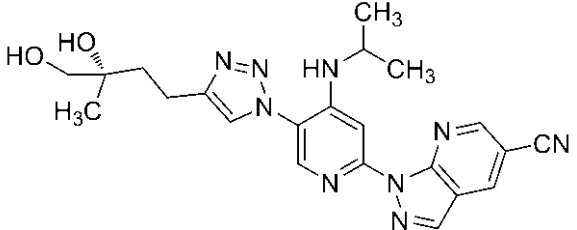
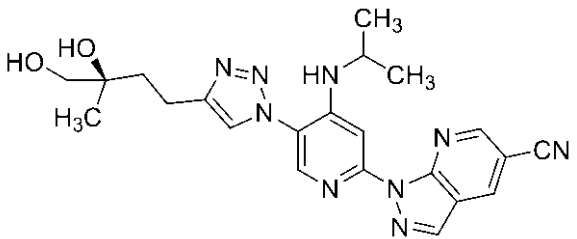
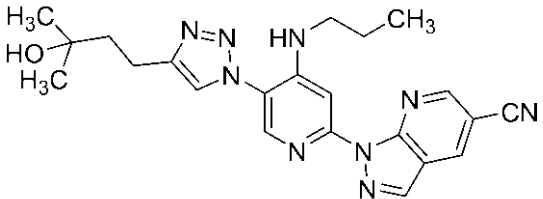
10

20

30

40

【表 6 7】

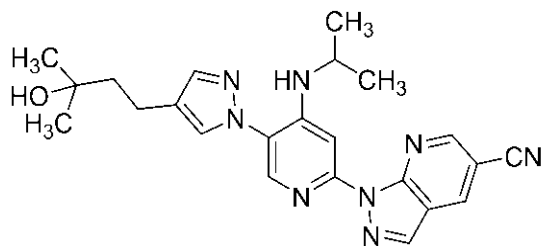
386		1.81	C	525.3
387		1.34	C	448.3
388		1.34	C	448.3
389		1.58	C	432.2

【 0 4 7 6 】

实施例 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 1 9 9】



(3 9 0)

【 0 4 7 7 】

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

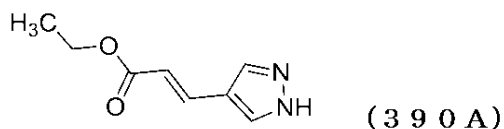
10

20

30

40

【化200】



【0478】

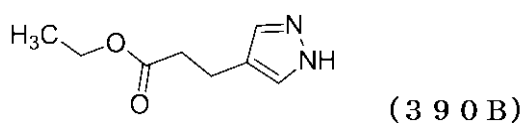
1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 g、20.8ミリモル) の THF (30 mL) 中攪拌溶液に、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (8 g、22.9ミリモル) を添加した。次に反応混合物を 70 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3%メタノール/クロロホルム) に付して精製し、エチル 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) アクリラート (2.5 g、73%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

13.14 (brs, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H)、4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H); LCMS m/z 165 (M - H)

【0479】

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

【化201】



【0480】

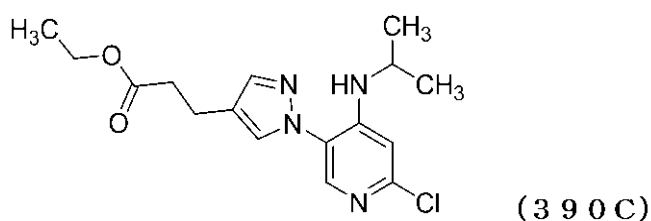
エチル 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) アクリラート (2.3 g、13.8ミリモル) のメタノール (30 mL) 中攪拌溶液に、10%炭素上パラジウム (430 mg、4.0ミリモル) を添加した。該反応混合物を水素雰囲気下で 14 時間攪拌した。該反応混合物をセライトを通して濾過し、そのセライト床をさらにメタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を蒸発させてエチル 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアートを得、それを精製することなくさらに用いた。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

12.53 (brs, 1H)、7.40 (brs, 2H)、4.05 (q, J = 7.0 Hz, 2H)、2.63 - 2.78 (m, 2H)、2.53 - 2.58 (m, 2H)、1.13 - 1.23 (m, 3H); LCMS m/z 169.3 (M + H)

【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) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノアート

【化202】



【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) の圧力管中での 1,4 - ジオキサン (20 mL) 中攪拌溶液に、エチル 3 - (1H - 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 で 14 時間加熱した。

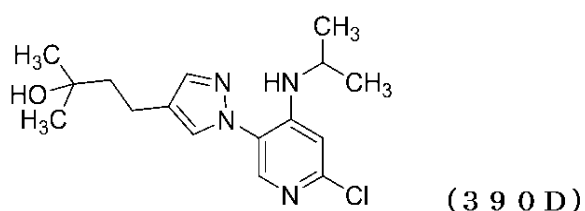
室温に冷却した後、該混合物をセライトを通して濾過し、そのセライト床を酢酸エチル（150 mL）で洗浄した。濾液を濃縮し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（10% 酢酸エチル/石油エーテル）に付して精製し、エチル 3 - （1 - （6 - クロロ - 4 - （イソプロピルアミノ）ピリジン - 3 - イル） - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロパノアート（450 mg、57% 収率）を得た。¹H NMR（300 MHz、DMSO - d₆） 8.06 - 8.15（m, 1H）、7.74（s, 1H）、7.25 - 7.55（m, 1H）、7.11（d, J = 7.6 Hz, 1H）、6.82（s, 1H）、3.99 - 4.17（m, 2H）、3.79（dd, J = 6.2、13.8 Hz, 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） - 1 H - 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） - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロパノアート（450 mg、1.336 ミリモル）の 0 での THF（30 mL）中攪拌溶液に、塩化メチルマグネシウム（2.23 mL、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 NH₄Cl 溶液でクエンチさせ、酢酸エチル（2 × 30 mL）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） - 1 H - ピラゾール - 4 - イル） - 2 - メチルブタン - 2 - オール（310 mg、72% 収率）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO - d₆） 8.03 - 8.17（m, 1H）、7.50（brs, 1H）、7.31（brs, 1H）、7.17（d, J = 7.5 Hz, 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） - 1 H - ピラゾール - 4 - イル） - 2 - メチルブタン - 2 - オール（150 mg、0.47 ミリモル）の圧力管中での 1,4 - ジオキサン（10 mL）中溶液に、1 H - ピラゾロ [3,4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル（67 mg、0.47 ミリモル）、キサントホス（269 mg、0.47 ミリモル）、K₂CO₃（193 mg、1.4 ミリモル）、塩化リチウム（19.7 mg、0.47 ミリモル）および塩化亜鉛（19 mg、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（213 mg、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） - 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（22 mg、11% 収率）を得た。¹H NMR：（400 MHz、

40

50

DMSO- d_6) 9.03 (dd, $J = 11.5$ 、 2.0 Hz, 2H)、8.64 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.16 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.39 (s, 1H)、7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)、4.28 (s, 1H)、3.80 (dd, $J = 13.2$ 、 6.4 Hz, 1H)、2.64 - 2.54 (m, 2H)、1.78 - 1.65 (m, 2H)、1.30 - 1.20 (m, 6H)、1.19 - 1.11 (m, 6H); LCMS 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 t_r (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

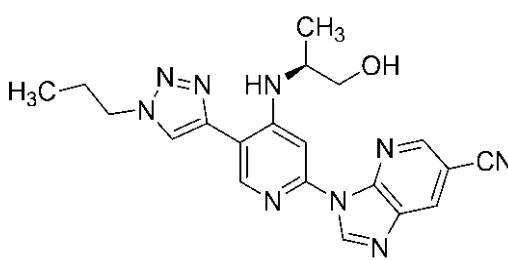
20

30

40

50

【表 6 9】

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

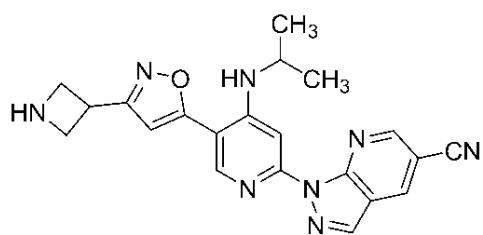
10

【 0 4 8 7 】

実施例 3 9 7

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

【 化 2 0 4 】



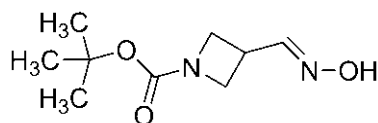
(3 9 7)

20

【 0 4 8 8 】

中間体 3 9 7 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 2 0 5 】



(3 9 7 A)

30

【 0 4 8 9 】

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 . 5 1 8 g 、 2 . 8 ミリモル) 、炭酸カリウム (0 . 2 7 1 g 、 1 . 9 6 ミリモル) 、およびヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0 . 2 9 2 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 1 8 時間攪拌し、その時点で TLC (1 : 1 EtOAc / 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 (5 3 5 mg 、 9 6 % 収率) を無色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 MHz 、クロロホルム - d) 7 . 7 7 (b r s . , 0 . 4 H) 、 7 . 6 1 (d , J = 6 . 6 Hz , 0 . 6 H) 、 7 . 5 3 (b r s . , 0 . 6 H) 、 7 . 0 0 (d , J = 5 . 3 Hz , 0 . 4 H) 、 4 . 2 8 - 4 . 2 0 (m , 0 . 8 H) 、 4 . 1 8 - 4 . 1 1 (m , 1 . 2 H) 、 3 . 9 7 (d d , J = 8 . 8 、 5 . 9 Hz , 1 . 2 H) 、 3 . 9 2 - 3 . 8 6 (m , 0 . 8 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 7 5 (m , 0 . 4 H) 、 3 . 3 8 (t q , J = 8 . 6 、 6 . 1 Hz , 0 . 6 H) 、 1 . 4 7 (s , 9 H)

40

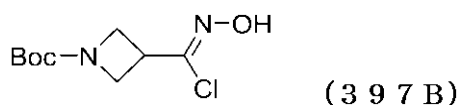
【 0 4 9 0 】

中間体 3 9 7 B : tert - ブチル 3 - (クロロ (ヒドロキシイミノ) 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 - 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 (142 mg、0.71 ミリモル) の無水 DMF (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 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 - ブチル 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。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 9.13 (s, 1H)、4.47 - 3.99 (m, 4H)、3.58 (dt, J = 14.7、7.3 Hz, 1H)、1.47 (s, 9H)

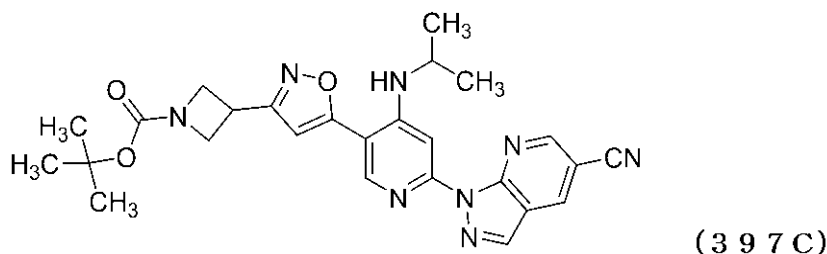
10

【0492】

中間体 397C : 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

20

【化 2 0 7】



【0493】

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) 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) - 1H - 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 で 75 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。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 MPLC を通してクロマトグラフィーに付した。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で濃縮し、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 (135 mg、69% 収率) を無色の固体として得た。LCMS (ES+) は 501.1 (M + H)⁺ を検出する。

30

40

【0494】

実施例 397 :

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

50

-イル)アゼチジン-1-カルボキシラート(30mg、0.060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(10mL)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: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: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-(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(20mg、71%収率)を得た。LCMS(ES+)は401.3(M+H)⁺を検出する。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) 9.03(d, J=1.6Hz, 1H)、8.99(d, J=1.6Hz, 1H)、8.64(s, 1H)、8.50(s, 1H)、7.44(s, 1H)、7.09(s, 1H)、6.21(d, J=7.6Hz, 1H)、4.16-4.07(m, 1H)、4.03(t, J=8.6Hz, 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=6.3Hz, 6H)

10

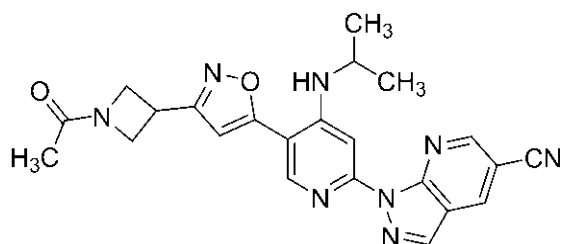
【0495】

20

実施例398

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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化208】



(398)

30

【0496】

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

40

50

(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)

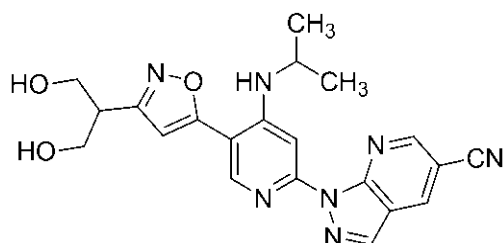
【0497】

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

10

【化209】



(399)

【0498】

20

2ドラムのバイアルにおいて、N - ヒドロキシオキサタン - 3 - カルバイミドイルクロリド (71 mg、0.314ミリモル) (上記の方法を用いてオキサタン - 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 °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。溶媒を窒素流で蒸発させ、その粗材料を次の条件：カラム：エクスブリッジ C18、19 x 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 (brs, 1H)、9.01 (s, 1H)、8.67 (brs, 1H)、7.58 - 7.34 (m, 1H)、7.26 (brs, 1H)、7.16 (brs, 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)

30

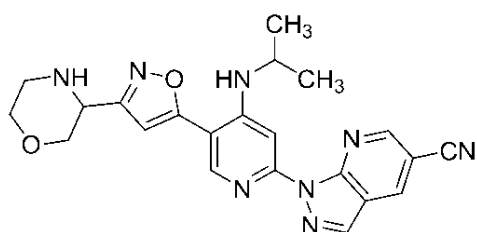
40

【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 2 1 0】



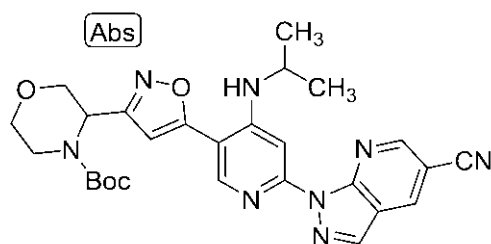
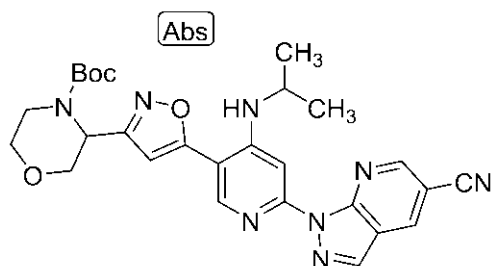
(400)

【0500】

中間体 400 A (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 2 1 1】



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 (1 4 4 m g 、 0 . 5 4 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 (9 8 m g 、 0 . 3 2 4 ミリモル) のク
ロロホルム (3 m L) 中の攪拌混合物を T E A (0 . 1 8 1 m L 、 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 6 0 で 2 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。該混合物をジクロロメタン (1 0 m L) 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
空下で濃縮し、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 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。所望の生成物を含むフラクションをプールし、真空下で
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 (8 5 m g 、 4 9 % 収率) を無色の固
体として得た。L C M S (E S +) は 5 3 1 . 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 H P L C 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) (3 8 m g 、 8 9 % 収率) を得、L C M S (E S
+) は 5 3 1 . 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) (3 7 m g 、 8 7 % 収率) を得、L C M S (E S +) は 5 3 1 . 3 (M + H) +
を検出する。

30

40

【0502】

分取性条件 : 第 1 パス ; 分取用カラム : A D - H (3 x 2 5 c m 、 5 μ m 、 # 1 2 2 0
9 0) B P R 圧 : 1 0 0 バール ; 温度 : 3 5 ; 流速 : 1 5 0 m L / 分 ; 移動相 : C O 2

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 - 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) (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 : エクスブリッジ C18、19 x 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) 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 - 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) 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) 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)

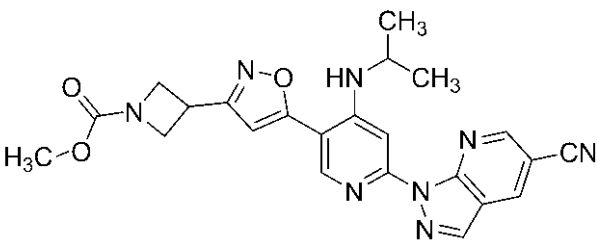
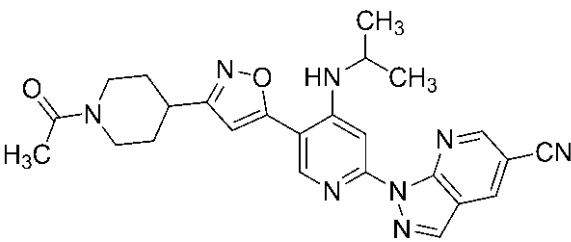
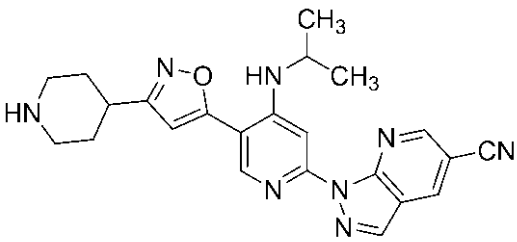
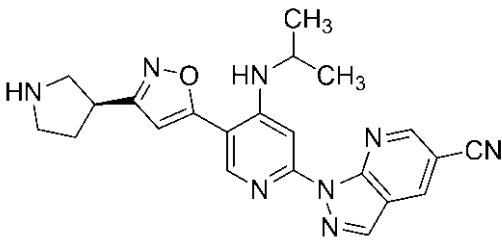
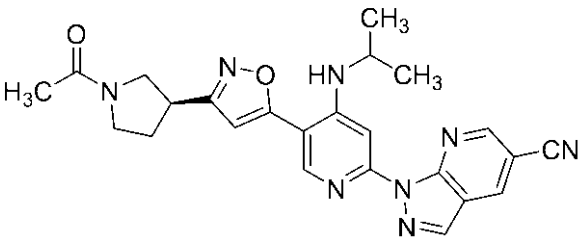
【0505】

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

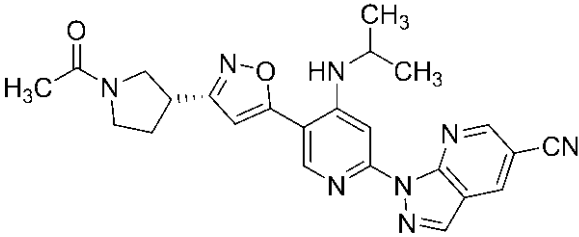
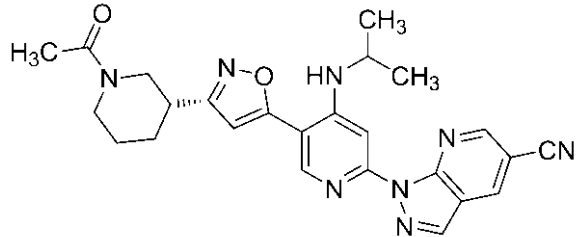
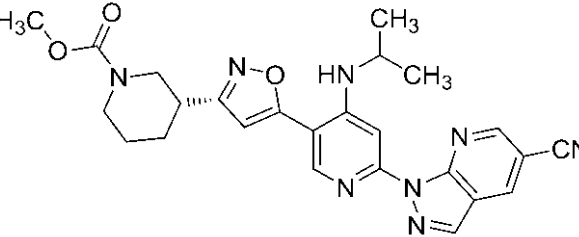
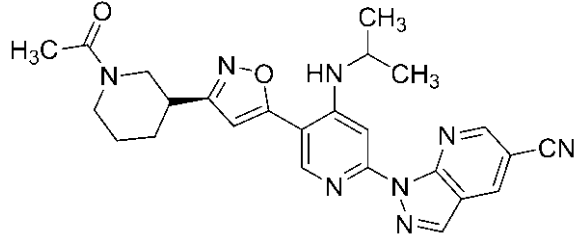
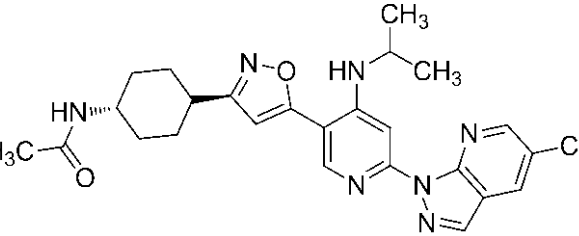
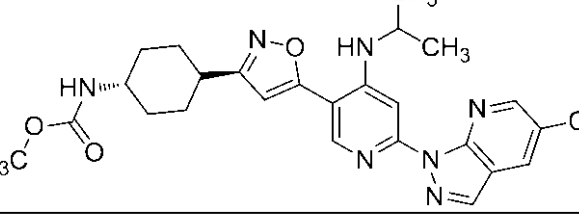
10

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

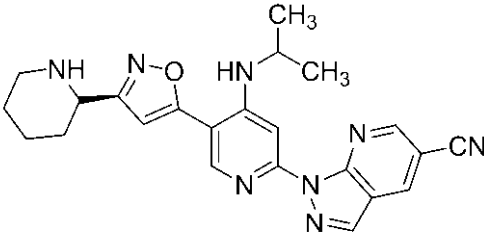
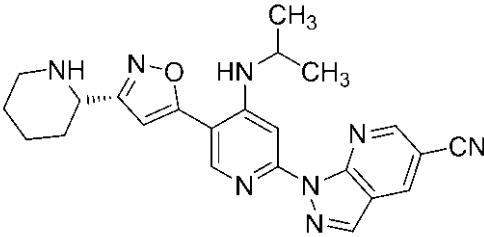
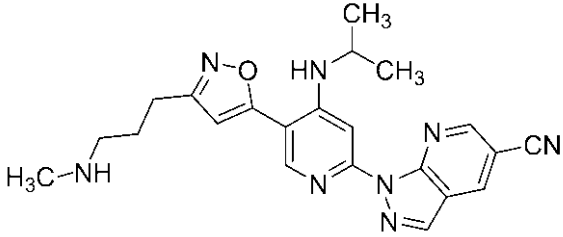
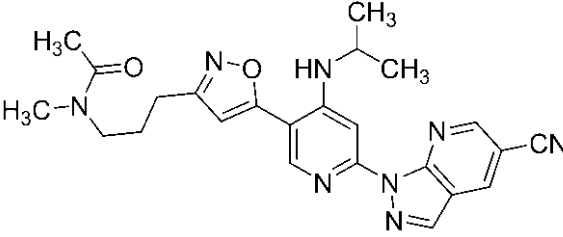
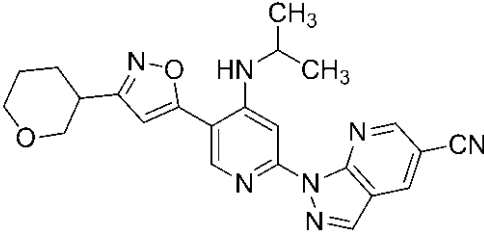
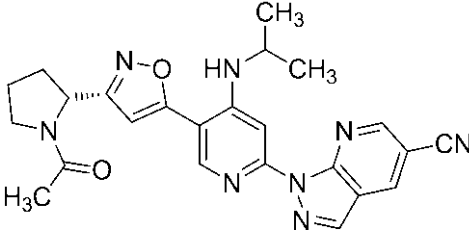
10

20

30

40

【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

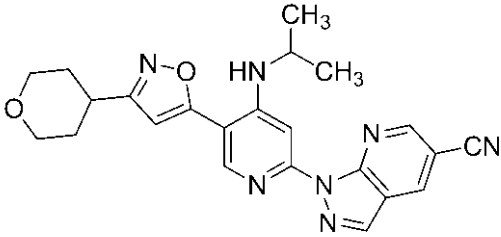
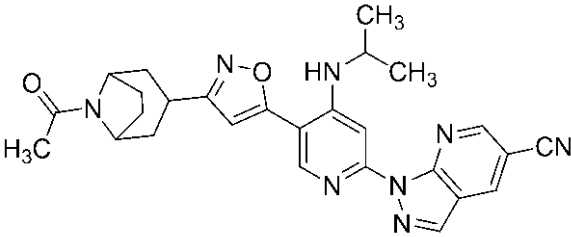
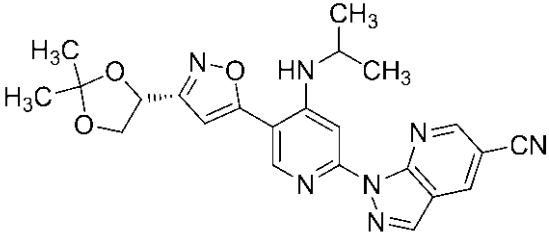
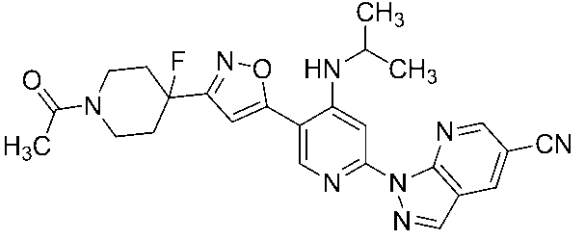
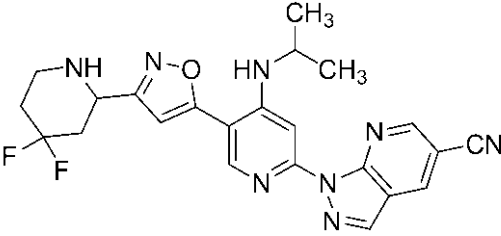
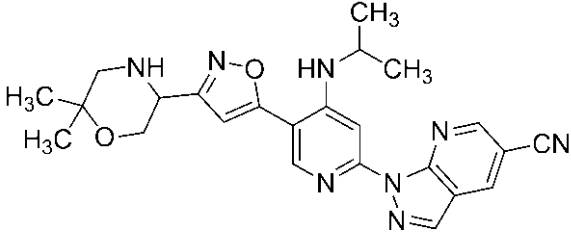
10

20

30

40

【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

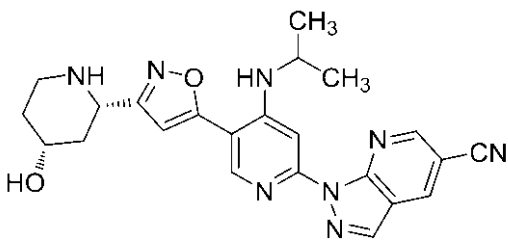
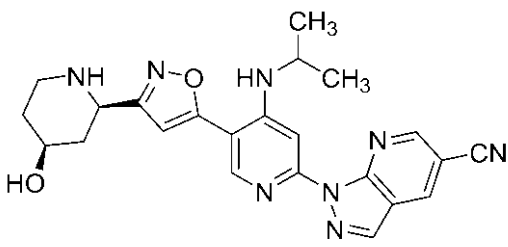
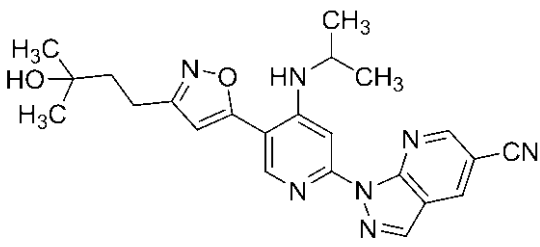
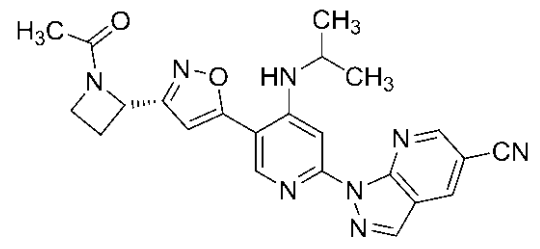
10

20

30

40

【表 7 4】

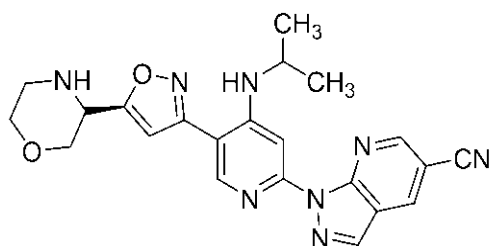
424		0.93	D	445.3
425		0.92	D	445.2
426		1.40	D	432.0
427		1.24	D	443.0

【 0 5 0 7 】

実施例 4 2 8

(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

【 化 2 1 2 】



(4 2 8)

【 0 5 0 8 】

中間体 4 2 8 A : 6 - クロロ - 4 - (イソプロピルアミノ) ニコチンアルデヒド

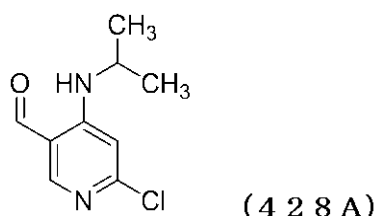
10

20

30

40

【化 2 1 3】



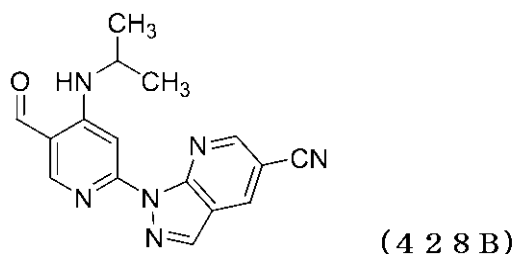
【0509】

(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(8g、40ミリモル)の0でのDCM(10mL)中溶液に、デス-マーチン・ペルヨージナン(25.4g、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(7.2g、91%収率)を淡黄色のシロップとして得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 9.85(d, J=0.76Hz, 1H)、8.34-8.53(m, 2H)、6.90(s, 1H)、3.90(td, J=6.42、7.93Hz, 1H)、1.08-1.27(m, 6H); LCMS: m/z 199(M+H)

【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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル

【化 2 1 4】



【0511】

6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド(2.2g、11.1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(1.60g、11.1ミリモル)の35mLの圧力管中でのジオキサン(12mL)中溶液に、キサントホス(1.28g、2.22ミリモル)、塩化リチウム(0.47g、11.1ミリモル)、塩化亜鉛(0.30g、2.22ミリモル)およびK₂CO₃(4.6g、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(1.01g、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)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(700mg、21%収率)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 9.94(s, 1H)、8.99-9.15(m, 2H)、8.69(s, 2H)、8.59(brs, 1H)、7.49(s, 1H)、3.80-4.05(m, 1H)、1.30(d, J=6.42Hz, 6H); LCMS: m/z 307.2(M+H)

【0512】

中間体428B: (E)-1-(5-((ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(イソプロ

10

20

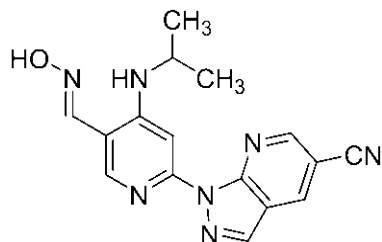
30

40

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】

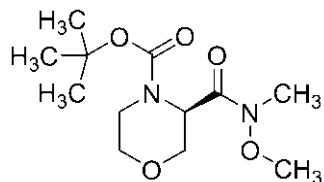
1-(5-ホルミル-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(700mg、2.29ミリモル)のエタノール(10mL)中攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン・塩酸塩(191mg、2.74ミリモル)およびピリジン(0.554mL、6.86ミリモル)を添加した。該混合物を12時間攪拌し、次に濾過し、真空下で乾燥させて(E)-1-(5-(ヒドロキシイミノ)メチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニトリル(300mg、41%収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 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-カルボキシレート

【化216】



(428C)

30

【0515】

4-boc-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(2x50mL)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-カルボキシレート(1.3g、52%収率)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃-d) 4.76(brs, 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)

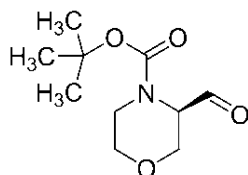
40

【0516】

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

50

【化 2 1 7】



(428D)

【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 - カルボキシレート (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 - カルボキシレート (320 mg、31%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 9.66 (br s, 1H)、4.21 - 4.57 (m, 2H)、3.59 - 3.99 (m, 3H)、3.37 - 3.59 (m, 2H)、3.00 - 3.31 (m, 1H)、1.47 (br s, 9H)

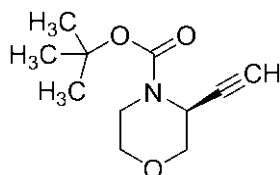
10

【0518】

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

20

【化 2 1 8】



(428E)

【0519】

(R) - tert - ブチル 3 - ホルミルモルホリン - 4 - カルボキシレート (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 x 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 - カルボキシレート (98 mg、40%収率) を得た。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃ - d) 4.76 (br s, 1H)、3.87 - 4.01 (m, 2H)、3.68 - 3.80 (m, 1H)、3.62 (dd, J = 3.0、11.3 Hz, 1H)、3.41 - 3.55 (m, 1H)、3.19 - 3.41 (m, 1H)、2.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H)、1.46 - 1.55 (m, 9H)

30

40

【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 - カルボキシレート (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 - カルボキシレート (72.3 mg、0.342ミリモル) を添加した。反応混

50

合物をセライト床を通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で徹底的に洗浄した。濾液を濃縮し、粗（Ｒ）-tert-ブチル ３-（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）イソキサゾール-５-イル）モルホリン-４-カルボキシラート（１８０ｍｇ）を得、それをＤＣＭ（１５ｍＬ）に懸濁させ、ＴＦＡ（１．１ｍＬ、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-（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（２．３ｍｇ、１．７％収率）を得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-*d*₆） ８．９８-９．１１（ｍ，２Ｈ）、８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．６０-８．７１（ｍ，１Ｈ）、７．６２（ｄ，*J*＝７．３Ｈｚ，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*）

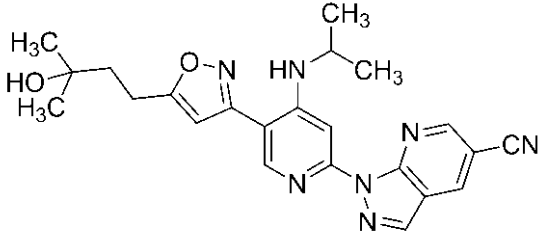
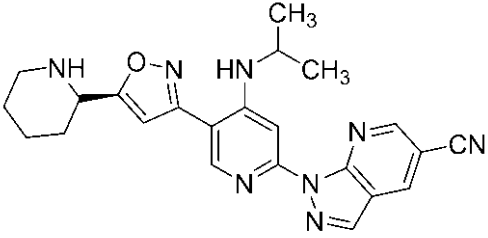
【０５２１】

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。

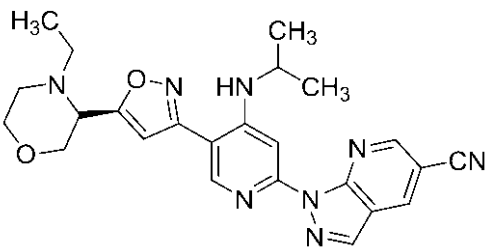
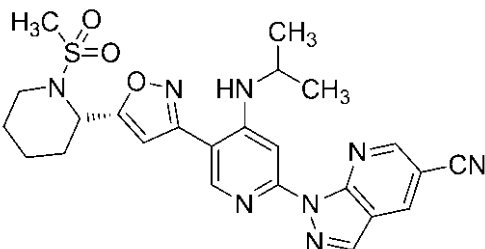
【０５２２】

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

【表 7 6】

431		1.11	F	459.3
432		1.78	F	507

10

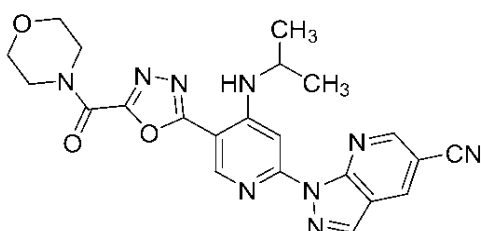
【 0 5 2 3 】

実施例 4 3 3

20

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

【 化 2 1 9 】



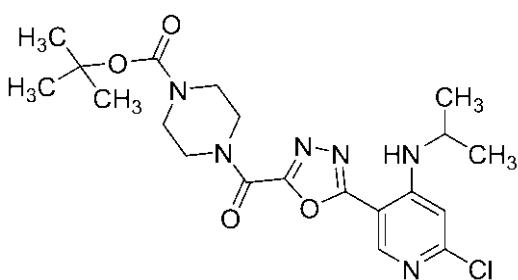
(4 3 3)

30

【 0 5 2 4 】

中間体 4 3 3 A : 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 - カルボキシレート

【 化 2 2 0 】



(4 3 3 A)

40

【 0 5 2 5 】

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 - カルボキシレート (0 . 2 g 、 0 . 6 7 ミリモル) のメタノール (1 5 m L) 中溶液に、tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 5 g 、 1 . 3 5 ミリモル) を添加した。該反応混合物を 7 5 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

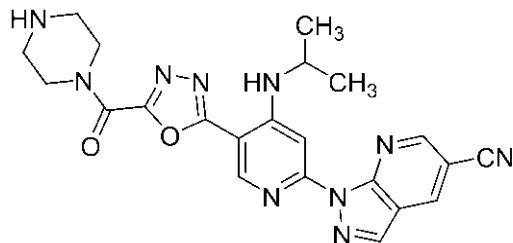
50

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)

【 0 5 2 6 】

中間体 433B : 1 - (4 - (イソプロピルアミノ) - 5 - (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) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル

【 化 2 2 1 】



(4 3 3 B)

【 0 5 2 7 】

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)、1 H - 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (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 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 - (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 , 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 - (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) - 1 H - 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 - d_6) 9.10 (d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、1 H)、9.05 (d、 $J = 2.0\text{ Hz}$ 、1 H)、8.80 (s、1 H)、8.70 (s、1 H)、7.99 (d、 $J = 7.0\text{ Hz}$ 、1 H)、7.63 (s、1 H)、3.94 - 4.10 (m、1 H)、3.49 - 3.79 (m、4 H)、2.03 (dd、 $J = 7.5$ 、15.1 Hz、4 H)、1.38 (d、 $J = 6.5\text{ Hz}$ 、6 H) ; LCMS m / z 459.2 (M + H)

【 0 5 2 8 】

実施例 434

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

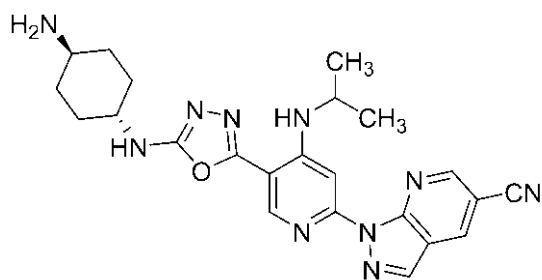
10

20

30

40

【化 2 2 2】



(434)

【0529】

tert - ブチル ((1 R , 4 R) - 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) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバマート (0 . 1 g 、 0 . 1 7 9 ミリモル) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶かし、TFA (0 . 0 4 1 mL 、 0 . 5 3 7 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 - (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 (1 . 3 mg 、 2 % 収率) を得た。HPLC t_r 1 . 4 6 分、条件 E ; LCMS 4 5 9 . 2 (M + H)

10

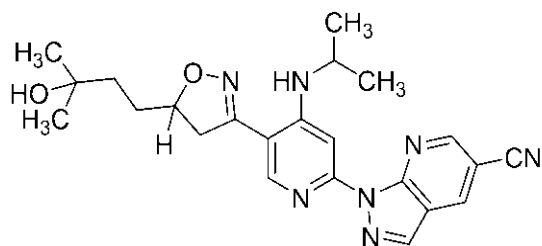
20

【0530】

実施例 4 3 5

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 (エナンチオマー 1 および 2)

【化 2 2 3】



(435)

30

【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) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (1 0 0 mg 、 0 . 3 1 ミリモル) の THF (2 mL) 中攪拌懸濁液に、ビス (トリ - n - ブチルスズ) オキシド (3 7 1 mg 、 0 . 6 2 ミリモル) を添加した。該混合物を 5 分間攪拌し、NBS (1 6 6 mg 、 0 . 9 3 ミリモル) を、つづいて 2 - メチルヘキサ - 5 - エン - 2 - オール (1 0 7 mg 、 0 . 9 3 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 - (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 (6 0 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 - (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 (1 0 mg 、 6 . 4 % 収率) を得た。 ^1H NMR (4 0 0 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) 9 . 0 4 (dd , $J = 2 . 0$ 、 1 1 . 6 Hz , 2 H) 、 8 . 6 5 (s , 1 H) 、 8 . 3 4 (s , 1 H) 、 7 . 8 8 (d , $J = 7 . 0$ Hz , 1 H) 、 7 . 3 7 (s , 1 H) 、 4 . 6 4

40

50

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

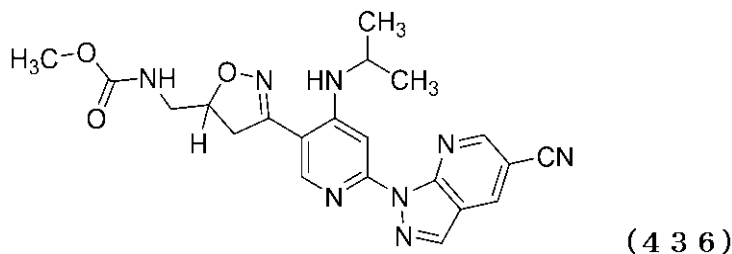
【0532】

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

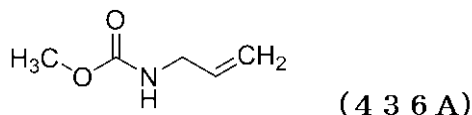


【0533】

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) 7.29 (brs, 1H)、5.63 - 5.90 (m, 1H)、4.93 - 5.21 (m, 2H)、3.58 - 3.63 (m, 2H)、3.53 (s, 3H)

30

【0535】

実施例 436 :

(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 (50 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 (139 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 (83 mg、0.47ミリモル) およびアリルカルバミン酸メチル (17.9 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) 9.04 (dd, J = 11.5、2.0 Hz, 1H)、8.6

40

50

6 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.46 - 7.38 (m, 2H)、4.76 - 4.68 (m, 2H)、3.90 (dt, J = 12.8、6.7 Hz, 2H)、3.67 (dd, J = 16.6、10.5 Hz, 2H)、3.56 (s, 2H)、3.23 (d, J = 4.0 Hz, 2H)、1.31 - 1.21 (m, 6H); LCMS m/z 494.4 (M + H)

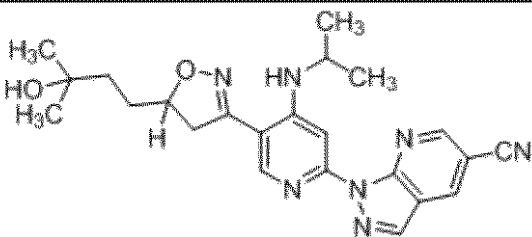
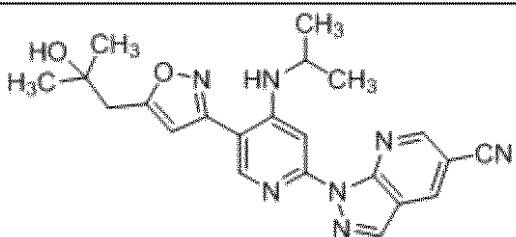
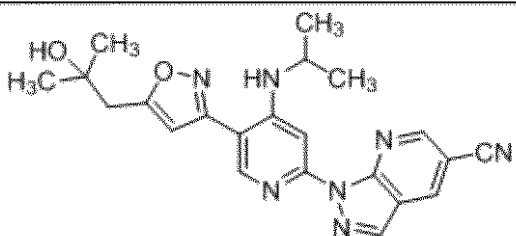
【0536】

表24に示される実施例は、実施例435 - 436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。

【0537】

表24

【表77】

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

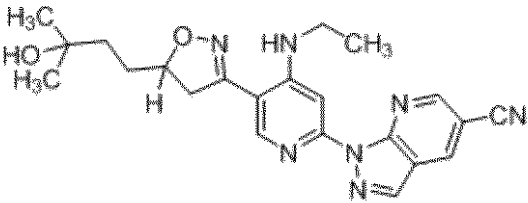
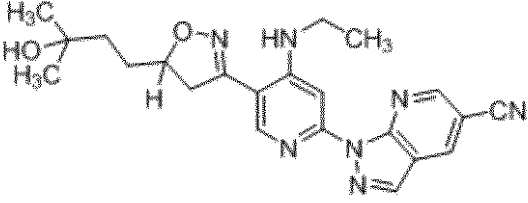
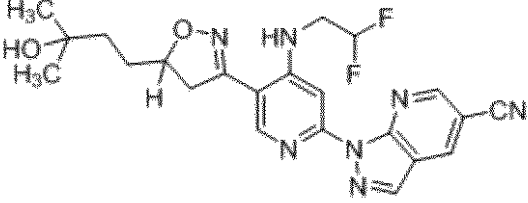
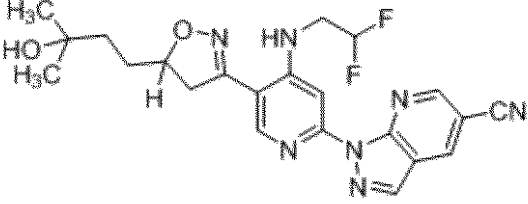
10

20

30

40

【表 78】

440	 エナンチオマー 1	6.55	A	420.2
441	 エナンチオマー 2	6.55	A	420.2
442	 エナンチオマー 1	7.26	A	456.2
443	 エナンチオマー 2	7.26	A	456.2

【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】

IRAK4 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 μ Lであり、アッセイ緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.2)、10 mM $MgCl_2$ 、0.015% Brij 35および4 mM DTT)中に15 μ L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 μ L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%阻害としてのピ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 μ M; FL-IPTSPITTTTYFFFKKKペプチド、1.5 μ M; IRAK4、0.6 nM; およびDMSO、1.6%である。

【0540】

10

20

30

40

50

C a c o - 2 透過性アッセイ

アッセイの13～27日前、C a c o - 2細胞を、24ウェルのトランスウェルプレートにて 1.45×10^5 細胞/cm²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 μg/mL ストレプトマイシンを補足したDMEM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℃で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ウェルのトランスウェル低結合クラスタープレートの先端トランス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(secretory 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。次にトランスウェルを緩やかに攪拌しながら37℃で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】

I R A K 4 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℃で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】

P B M C T L R 2 誘発性 I L - 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℃で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、I R A K 4 阻害アッセイ、I R A K 4 全血アッセイ、およびC a c o - 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I R A K 4 IC₅₀値、全血EC₅₀値、およびC a c o - 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I R A K IC₅₀阻害値を示した。

【0544】

表 2 5

10

20

30

40

50

I R A K 阻害データ

【表 7 9】

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 9 0】

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

10

20

30

40

【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	

10

20

30

40

【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	

10

20

30

40

【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

10

20

30

40

【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	

10

20

30

40

【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 6 1 K 31/444 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/439
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
	A 6 1 P 29/00
	A 6 1 P 29/00 1 0 1
	A 6 1 P 37/02
	A 6 1 P 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 5 6 0 0 9 9 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 5 6 0 0 9 9 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 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 2 0 1 4 / 0 5 8 6 8 5 (W O , A 1)
特表 2 0 1 5 - 5 0 3 6 2 0 (J P , A)
特表 2 0 1 5 - 5 0 3 6 2 1 (J P , A)
特表 2 0 1 8 - 5 2 4 3 3 1 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
- C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2
C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 8 7 / 2 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)