

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公 泰 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-521623
(P2014-521623A)

(43) 公表日 平成26年8月28日(2014.8.28)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00
A61P 37/06	(2006.01)	A61P 37/06
A61P 37/08	(2006.01)	A61P 37/08
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/02

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く

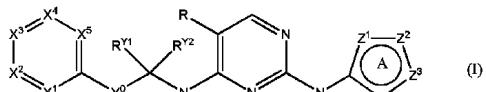
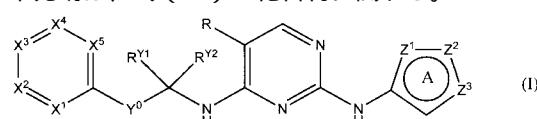
(21) 出願番号	特願2014-522067 (P2014-522067)	(71) 出願人	508085534 セルゾーム リミティッド イギリス国、ミドルセックス州、ブレント フォード、グレート ウエスト ロード、 980
(86) (22) 出願日	平成24年7月24日 (2012. 7. 24)		
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月27日 (2014. 3. 27)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/064515		
(87) 國際公開番号	W02013/014162		
(87) 國際公開日	平成25年1月31日 (2013. 1. 31)	(74) 代理人	100117787 弁理士 勝沼 宏仁
(31) 優先権主張番号	11175807. 4	(74) 代理人	100107342 弁理士 横田 修孝
(32) 優先日	平成23年7月28日 (2011. 7. 28)	(74) 代理人	100126099 弁理士 反町 洋
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100137497 弁理士 大森 未知子
(31) 優先権主張番号	61/635, 921		
(32) 優先日	平成24年4月20日 (2012. 4. 20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 JAK阻害剤としてのヘテロシクリルピリミジンアノログ

(57)【要約】

本発明は、式(I)の化合物に関する。



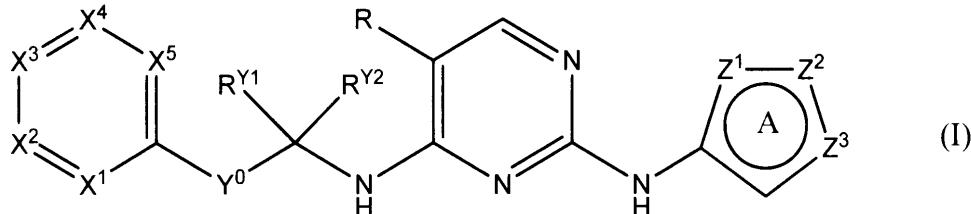
(式中、 X^1 から X^5 、 Z^1 から Z^3 、 Y^0 、 R^Y1 、 R^Y2 及び R は、明細書における記載及び請求項で挙げられた意味を有する)。前記化合物は、免疫学的、炎症性、自己免疫、アレルギー性の障害及び免疫学的に媒介される疾患の治療又は予防のためのJAK阻害剤として有用である。本発明は、前記化合物を含む医薬組成物、そのような化合物の調製並びに医薬としての使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



10

〔式中、

Rは、H、F、C₁、Br、CN、CH₃、CF₃又はC(O)NH₂であり；
 環Aは5員芳香族複素環であり、ここでZ¹、Z²及びZ³は、C(R¹)、N及びN(R¹)からなる群から独立に選択され、但し、Z¹、Z²、Z³の少なくとも1つはN又はN(R¹)であり；
 各R¹は、独立にH、ハロゲン、CN、C(O)OR²、OR²、C(O)R²、C(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂N(R²R^{2a})、S(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂R²、S(O)R²、N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})、SR²、N(R²R^{2a})、NO₂、OC(O)R²、N(R²)C(O)R^{2a}、N(R²)S(O)₂R^{2a}、N(R²)S(O)R^{2a}、N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R²R^{2a})、T¹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルであり、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR³で置換されていてもよく；
 R²、R^{2a}、R^{2b}は、H、T¹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR³で置換されていてもよく；

R³は、ハロゲン、CN、C(O)OR⁴、OR⁴、C(O)R⁴、C(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂N(R⁴R^{4a})、S(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂R⁴、S(O)R⁴、N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b})、SR⁴、N(R⁴R^{4a})、NO₂、OC(O)R⁴、N(R⁴)C(O)R^{4a}、N(R⁴)S(O)₂R^{4a}、N(R⁴)S(O)R^{4a}、N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)C(O)OR^{4a}、OC(O)N(R⁴R^{4a})、又はT¹であり；

R⁴、R^{4a}、R^{4b}は、H、T¹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR⁵で置換されていてもよく；

R⁵は、ハロゲン、CN、C(O)OR^{5a}、OR^{5a}、C(O)R^{5a}、C(O)N(R^{5a}R^{5b})、S(O)₂N(R^{5a}R^{5b})、S(O)N(R^{5a}R^{5b})、S(O)₂R^{5a}、S(O)R^{5a}、N(R^{5a})S(O)₂N(R^{5b}R^{5c})、N(R^{5a})S(O)N(R^{5b}R^{5c})、SR^{5a}、N(R^{5a}R^{5b})、NO₂、OC(O)R^{5a}、N(R^{5a})C(O)R^{5a}、N(R^{5a})S(O)₂R^{5b}、N(R^{5a})S(O)R^{5b}、N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^{5c})、N(R^{5a})C(O)OR^{5b}、又はOC(O)N(R^{5a}R^{5b})であり；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置

40

50

換されていてもよく；

T^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、飽和した 4 ~ 7 員のヘテロシクリル、又は 7 ~ 11 員のヘテロビシクリルであり、ここで、 T^1 は、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R^{1-0} で置換されていてもよく；

Y^0 は $(CR^{Y^3}R^{Y^4})_n$ であり；

n は 0 又は 1 であり；

R^{Y^1} 、 R^{Y^2} 、 R^{Y^3} 、 R^{Y^4} の 1 つは R^{Y^0} であり、その他は、H、 CH_3 及び CF_3 からなる群から選択され；

R^{Y^0} は、非置換の C_{1-4} アルキル、 $CH_2CH_2OR^{Y^5}$ 、 $CH_2CH_2C(O)T^{Y^1}$ 、 $CH_2CH_2C(O)OR^{Y^5}$ 、 $CH_2CH_2OC(O)R^{Y^5}$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y^5}R^{Y^5}a)$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y^5})C(O)R^{Y^5}a$ 、 $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y^5}R^{Y^5}a)$ 、 $CH_2OR^{Y^5}$ 、 $CH_2C(O)T^{Y^1}$ 、 $CH_2C(O)OR^{Y^5}$ 、 $CH_2OC(O)R^{Y^5}$ 、 $CH_2N(R^{Y^5}R^{Y^5}a)$ 、 $CH_2N(R^{Y^5})C(O)R^{Y^5}a$ 、 $CH_2C(O)N(R^{Y^5}R^{Y^5}a)$ 、 $C(O)T^{Y^1}$ 、 $C(O)OR^{Y^5}$ 、又は $C(O)N(R^{Y^5}R^{Y^5}a)$ であり；

R^{Y^5} 、 $R^{Y^5}a$ は、H、 T^{Y^1} 及び C_{1-4} アルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R^{Y^6} で置換されていてもよく；

R^{Y^6} は、ハロゲン、 OR^{Y^7} 、 $C(O)T^{Y^1}$ 、 $C(O)OR^{Y^7}$ 、 $OC(O)R^{Y^7}$ 、 $N(R^{Y^7}R^{Y^7}a)$ 、又は $N(R^{Y^7})C(O)R^{Y^7}a$ であり；

R^{Y^7} 、 $R^{Y^7}a$ は、H、 C_{1-4} アルキル、又は T^{Y^1} からなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

T^{Y^1} は、非置換の C_{3-7} シクロアルキル、非置換の飽和した 4 ~ 7 員のヘテロシクリル、又は飽和した 7 ~ 11 員のヘテロビシクリルであり；

X^1 は、 $C(R^{6a})$ 又は N であり； X^2 は $C(R^{6b})$ 又は N であり； X^3 は、 CH 、 CF 、 COH 又は N であり； X^4 は $C(R^{6c})$ 又は N であり； X^5 は $C(R^{6d})$ 又は N であり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 のうち、 N であるのは最大で 2 つであり；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は、H、ハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^7$ 、 OR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)N(R^7R^7a)$ 、 $S(O)_2N(R^7R^7a)$ 、 $S(O)N(R^7R^7a)$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $N(R^7)S(O)_2N(R^7aR^7b)$ 、 $N(R^7)S(O)N(R^7aR^7b)$ 、 SR^7 、 $N(R^7R^7a)$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^7$ 、 $N(R^7)C(O)R^7a$ 、 $N(R^7)S(O)_2R^7a$ 、 $N(R^7)S(O)R^7a$ 、 $N(R^7)C(O)N(R^7R^7a)$ 、 $N(R^7)C(O)OR^7a$ 、 $OC(O)N(R^7R^7a)$ 、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R^{1-1} で置換されていてもよく；

R^{6a}/R^{6b} の対は結合して環 T^3 を形成してもよく；

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は、H、 CN 、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる 1 つ又は 2 つ以上の R^8 で置換されていてもよく；

R^8 は、ハロゲン、 CN 、 $C(O)OR^9$ 、 OR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^9a)$ 、 $S(O)_2N(R^9R^9a)$ 、 $S(O)N(R^9R^9a)$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^9aR^9b)$ 、 $N(R^9)S(O)N(R^9aR^9b)$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^9a)$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^9a$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^9a$ 、 $N(R^9)S(O)R^9a$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^9aR^9b)$ 、 $N(R^9)C(O)OR^9a$ 、 $OC(O)N(R^9R^9a)$ 、又は T^2 であり；

10

20

30

40

50

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-2} で置換されていてもよく；

R^{1-10} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-3}$ 、 OR^{1-3} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{1-3}$ 、 $C(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)_2N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 $N(R^{1-3})S(O)N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-3}$ 、 $N(R^{1-3})C(O)R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)_2R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})C(O)N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 $N(R^{1-3})C(O)O R^{1-3a}$ 、 $OC(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-4} で置換されていてもよく；

R^{1-3} 、 R^{1-3a} 、 R^{1-3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上の R^{1-4} で置換されていてもよく；

R^{1-1} 、 R^{1-2} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-5}$ 、 OR^{1-5} 、 $C(O)R^{1-5}$ 、 $C(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)_2R^{1-5}$ 、 $S(O)R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-5})S(O)_2N(R^{1-5a}R^{1-5b})$ 、 SR^{1-5} 、 $N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-5})C(O)R^{1-5a}$ 、 $N(R^{1-5})S(O)R^{1-5a}$ 、 $N(R^{1-5})C(O)N(R^{1-5a}R^{1-5b})$ 、 $N(R^{1-5})C(O)OR^{1-5a}$ 、 $OC(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、又は T^2 からなる群から独立に選択され；

R^{1-5} 、 R^{1-5a} 、 R^{1-5b} は、H、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

R^{1-4} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-6}$ 、 OR^{1-6} 、 $C(O)R^{1-6}$ 、 $C(O)N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)_2R^{1-6}$ 、 $S(O)R^{1-6}$ 、 $N(R^{1-6})S(O)_2N(R^{1-6a}R^{1-6b})$ 、 SR^{1-6} 、 $N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-6}$ 、 $N(R^{1-6})C(O)R^{1-6a}$ 、 $N(R^{1-6})S(O)_2R^{1-6a}$ 、 $N(R^{1-6})S(O)R^{1-6a}$ 、 $N(R^{1-6})C(O)N(R^{1-6a}R^{1-6b})$ 、 $N(R^{1-6})C(O)OR^{1-6a}$ 、又は $OC(O)N(R^{1-6}R^{1-6a})$ であり；

R^{1-6} 、 R^{1-6a} 、 R^{1-6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

T^2 は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、 C_{3-7} シクロアルキル、4~7員のヘテロシクリル、又は7~11員のヘテロビシクリルであり、ここで、 T^2 は、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上の R^{1-7} で置換されていてもよく；

T^3 は、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は4~7員のヘテロシクリル、又は7~11員のヘテロビシクリルであり、ここで、 T^3 は、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-8} で置換されていてもよく；

R^{1-7} 、 R^{1-8} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-9}$ 、 OR^{1-9} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{1-9}$ 、 $C(O)N(R^{1-9}R^{1-9})$

10

20

30

40

50

^a) 、 S (O) ₂ N (R ^{1 9} R ^{1 9} ^a) 、 S (O) N (R ^{1 9} R ^{1 9} ^a) 、 S (O) ₂ R ^{1 9} 、 S (O) R ^{1 9} 、 N (R ^{1 9}) S (O) ₂ N (R ^{1 9} ^a R ^{1 9} ^b) 、 N (R ^{1 9}) S (O) N (R ^{1 9} ^a R ^{1 9} ^b) 、 SR ^{1 9} 、 N (R ^{1 9} R ^{1 9} ^a) 、 NO ₂ 、 OC (O) R ^{1 9} 、 N (R ^{1 9}) C (O) R ^{1 9} ^a 、 N (R ^{1 9}) S (O) ₂ R ^{1 9} ^a 、 N (R ^{1 9}) S (O) R ^{1 9} ^a 、 N (R ^{1 9}) C (O) N (R ^{1 9} ^a R ^{1 9} ^b) 、 N (R ^{1 9}) C (O) O R ^{1 9} ^a 、 OC (O) N (R ^{1 9} R ^{1 9} ^a) 、 C _{1 - 6} アルキル、 C _{2 - 6} アルケニル及び C _{2 - 6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C _{1 - 6} アルキル、 C _{2 - 6} アルケニル及び C _{2 - 6} アルキニルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R ^{2 0} で置換されていてもよく；

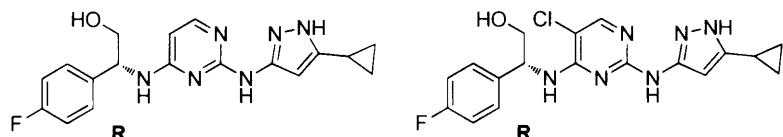
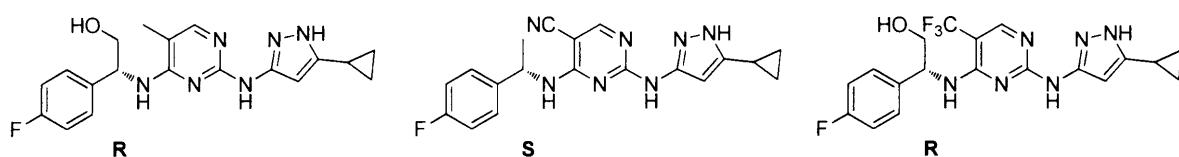
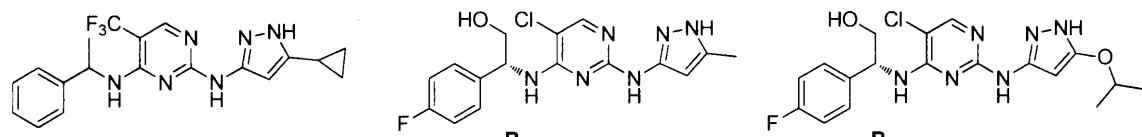
R^{1-9} 、 $R^{1-9}a$ 、 $R^{1-9}b$ は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上の R^{2-0} で置換されていてもよく；

R^{2-0} は、ハロゲン、CN、C(O)OR²⁻¹、OR²⁻¹、C(O)R²⁻¹、C(O)N(R²⁻¹R^{2-1a})、S(O)₂N(R²⁻¹R^{2-1a})、S(O)N(R²⁻¹R^{2-1a})、S(O)₂R²⁻¹、S(O)R²⁻¹、N(R²⁻¹)S(O)₂N(R^{2-1a}R^{2-1b})、N(R²⁻¹)S(O)N(R^{2-1a}R^{2-1b})、SR²⁻¹、N(R²⁻¹R^{2-1a})、NO₂、OC(O)R²⁻¹、N(R²⁻¹)C(O)R^{2-1a}、N(R²⁻¹)S(O)₂R^{2-1a}、N(R²⁻¹)S(O)R^{2-1a}、N(R²⁻¹)C(O)N(R^{2-1a}R^{2-1b})、N(R²⁻¹)C(O)OR^{2-1a}、又はOC(O)N(R²⁻¹R^{2-1a})であり；

R^{2-1} 、 R^{2-1}^a 、 R^{2-1}^b は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及びC₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよい】

の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体（但し、以下の化合物は除外される）：

【化 2】



)。

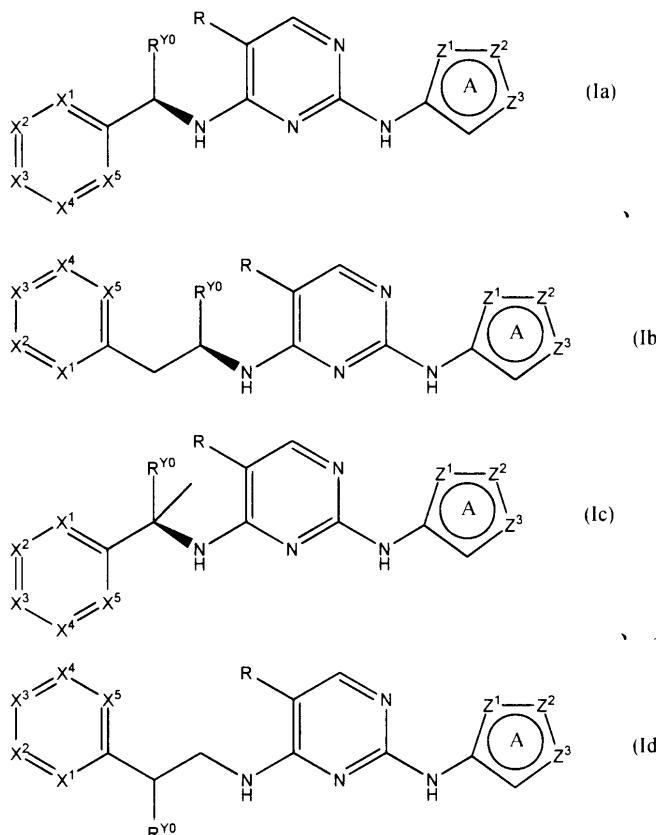
【請求項2】

n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項3】

式(I)において、式(Ia)(Ib)、(Ic)、又は(Id)：

【化3】



が与えられるように R^{Y_1} 、 R^{Y_2} 及び Y^0 が定義される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Z^2 が $N(R^1)$ であり、 R^1 が H 以外のものである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I)において、式 (Ia) が与えられるように R^{Y_1} 、 R^{Y_2} 及び Y^0 が定義される、請求項 3 又は 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{Y_0} が、非置換の C_{2-4} アルキル、 $CH_2CH_2OR^{Y_5}$ 、 $CH_2CH_2C(O)$ T^{Y_1} 、 $CH_2CH_2C(O)OR^{Y_5}$ 、 $CH_2CH_2OC(O)R^{Y_5}$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y_5})C(O)R^{Y_5a}$ 、 $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ 、 $CH_2OR^{Y_5}$ 、 $CH_2C(O)T^{Y_1}$ 、 $CH_2C(O)OR^{Y_5}$ 、 $CH_2OC(O)R^{Y_5}$ 、 $CH_2N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ 、 $CH_2N(R^{Y_5})C(O)R^{Y_5a}$ 、 $CH_2C(O)N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ 、 $C(O)T^{Y_1}$ 、 $C(O)OR^{Y_5}$ 、又は $C(O)N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{Y_0} が、 CH_2CH_3 、 $CH_2OR^{Y_5}$ 、 $C(O)OR^{Y_5}$ 、 $C(O)N(R^{Y_5}R^{Y_5a})$ 、又は $C(O)T^{Y_1}$ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{Y_0} が $CH_2OR^{Y_5}$ である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{Y_0} が CH_2OH である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

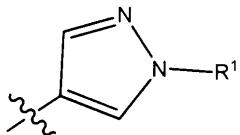
環 A がピロリル又はピラゾリル環である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

。

【請求項 11】

環 A が、

【化 4】



である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

環 A が、非置換であるか、あるいは、H と異なり且つ同じであるか若しくは異なる 1 つ若しくは 2 つの R¹ で置換されている、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 13】

Z¹、Z²、Z³ の 1 つが N (R¹) であり、R¹ が H と異なる、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R¹ が、非置換の C₁~₄ アルキルであるか、又は同じであるか若しくは異なる 1 つ若しくは 2 つの R³ で置換されている C₁~₄ アルキルである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R³ が、ハロゲン、OR⁴、C(O)OR⁴、C(O)T¹、又は C(O)N(R⁴R⁴⁻¹) である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 16】

R³ が、OR⁴、C(O)OR⁴、又は C(O)N(R⁴R⁴⁻¹) である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R³ が C(O)N(R⁴R⁴⁻¹) である、請求項 15 又は 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R¹ が CH₂C(O)N(R⁴R⁴⁻¹) である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 19】

R¹ が CH₂C(O)NH₂ 又は CH₂C(O)NH(CH₃) である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R が、F、Cl、CF₃ 又は CH₃ である、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R が Cl である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

X¹、X²、X⁴、X⁵ のいずれも N ではない、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 23】

X³ が CH である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁶⁻¹、R⁶⁻²、R⁶⁻³、R⁶⁻⁴ のうち、H 以外のものであるのが最大で 3 つである、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R⁶⁻¹、R⁶⁻²、R⁶⁻³、R⁶⁻⁴ のいずれもが H 以外のものでない、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁶⁻¹、R⁶⁻²、R⁶⁻³、R⁶⁻⁴ のうちの 1 つが H 以外のものである、請求項 25 に記

50

載の化合物。

【請求項 27】

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} が、H、ハロゲン、 CF_3 、 OR^7 又は T^2 からなる群から独立に選択される、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} が、H、ハロゲン、又は T^2 からなる群から独立に選択される、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} が、H及びハロゲンからなる群から独立に選択される、請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} が、H及びFからなる群から独立に選択される、請求項29に記載の化合物。

10

【請求項 31】

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(R) - 5 - クロロ - N2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - N4 - (1 - フェニルプロピル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

(S) - 2 - ((2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン - 1 - オール、

2 - ((2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン - 1 - オール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

2 - ((2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピロール - 2 - イル) (モルホリノ) メタノン、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、

メチル 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルアセテート、

メチル 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルアセテート、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸、

40

50

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - イソプロピル 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート、

(S) - エチル 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N , N - ジメチル - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - エチル - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - エチル - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン、

10

20

30

40

50

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
10

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、
20

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
30

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
40

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン、

2 - (3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 5 - クロロ - N 4 - (2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - N 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、
50

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - N - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド、
10

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - N - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド、

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、
20

3 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)プロパン - 1 - オール、

(R) - 3 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、

(R) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - イソブロピルアセトアミド、
30

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - シクロプロピルアセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (シアノメチル) - N - メチルアセトアミド、
40

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ア
50

ミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミ
 ジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニ
 ル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニ
 ル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒ
 ドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イ
 ル) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミ
 ジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル
) エタノール、
 (S) - 2 - ((4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 -
 イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ア
 ミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニ
 ル) エタノール、
 (S) - 2 - ((4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシフ
 ェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ア
 ミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニ
 ル) エタノール、
 (S) - 2 - ((4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒ
 ドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル
) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミ
 ジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)
 アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 -
 (ジメチルアミノ) エチル) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)
 アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 -
 (ジメチルアミノ) プロピル) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ア
 ミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル
) エタノール、
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエ
 10

チル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノール、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-モルホリノエタノン、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-モルホリノエタノン、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-モルホリノエタノン、

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-モルホリノエタノン、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-メトキシフェニル)エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3-メトキシフェニル)エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-3-イル)エタノール

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル

) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、

(S) - 2 - ((2 - ((1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - イソプロポキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) アセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - クロロフェニル) エタノール、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - クロロフェニル) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

4 - (3 - (1 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシエチル) フェニル) モルホリン - 3 - オン、

5 - クロロ - N 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) - N 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルアセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

10

20

30

40

50

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド、

3 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、

(S) - 4 - (3 - (1 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシエチル) フェニル) モルホリン - 3 - オン、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノ

10

20

30

40

50

ール、

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 4 - (3 - (1 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フルオロフェニル)モルホリン - 3 - オン、

(S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)エタノール、

10

20

30

40

50

チル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、

(S) - 2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、
10

(S) - 2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - (4 - ((4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
20

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
30

(S) - 2 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
40

(S) - 2 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾ
50

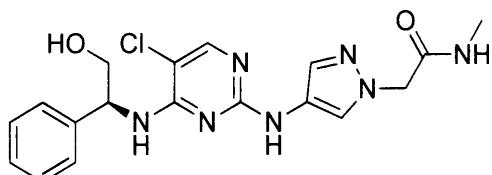
ール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、及び
 2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール

からなる群から選択される請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体。

【請求項 32】

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド :

【化5】

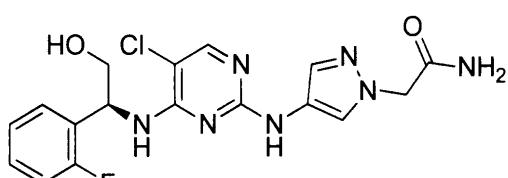


である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩。

【請求項 33】

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド :

【化6】



である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩。

【請求項 34】

請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体を、薬学的に許容可能な担体と一緒に、場合により 1 種又は 2 種以上の他の医薬組成物との組合せで含んでなる、医薬組成物。

【請求項 35】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体。

【請求項 36】

JAK と関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法において使用するための、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体。

【請求項 37】

免疫学的、炎症性、自己免疫、若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患、又は移植拒絶、又は移植片対宿主病を治療又は予防する方法において使用するための、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体。

10

20

30

40

50

【請求項 3 8】

増殖性疾患を治療又は予防する方法において使用するための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体。

【請求項 3 9】

JAKと関連する疾患及び障害の治療又は予防のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の使用。

【請求項 4 0】

JAKと関連する疾患及び障害からなる群から選択される状態の 1 つ又は 2 つ以上を、必要がある哺乳動物患者において、治療、制御、遅延、又は予防するための方法であって、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の治療的有効量を前記患者に投与することを含んでなる、方法。

10

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は、それらの薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ及び代謝物を含む新規クラスのキナーゼ阻害剤に関し、それらは、シグナル伝達、増殖及びサイトカイン分泌などの細胞活性を変調するタンパク質キナーゼ活性を変調するために有用である。さらに特定すれば、本発明は、キナーゼ活性、特に JAK 3 活性及び上記の細胞の活性に関するシグナル伝達経路を、阻害、調節及び / 又は変調する化合物を提供する。さらに、本発明は、例えば、免疫学的、炎症性、自己免疫、若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患又は移植拒絶若しくは移植片対宿主病の治療又は予防のための前記化合物を含む医薬組成物及び前記化合物を調製するプロセスに関する。

20

【0 0 0 2】

キナーゼは、タンパク質、脂質、糖類、ヌクレオシド及び他の細胞の代謝物のリン酸化の触媒となり、真核細胞の細胞生理の全ての態様において最も重要な役割を演じる。特に、タンパク質キナーゼ及び脂質キナーゼは、成長因子、サイトカイン又はケモカインなどの細胞外メディエーター又は刺激の対する応答において、細胞の活性化、成長、分化及び生存を制御するシグナル伝達事象に関与する。一般的に、タンパク質キナーゼは、チロシン残基を選択的にリン酸化するもの並びにセリン及び / 又はトレオニン残基を選択的にリン酸化するもの 2 群に分類される。チロシンキナーゼは、上皮性成長因子受容体 (EGFR) などの膜貫通成長因子受容体及びヤヌスキナーゼ (JAK) などの細胞質の非受容体キナーゼを含む。

30

【0 0 0 3】

タンパク質キナーゼの不適切に高い活性は、癌、代謝疾患、自己免疫又は炎症性障害を含む多くの疾患に関係する。この効果は、酵素の変異、過剰発現又は不適切な活性化に基づく制御機構の機能不全により、直接又は間接のいずれかにより惹起され得る。これら全ての場合に、キナーゼの選択的阻害が有益な効果を有すると期待される。

【0 0 0 4】

薬剤発見の最近の関心の的になっている 1 群のキナーゼは、非受容体チロシンキナーゼのヤヌスキナーゼ (JAK) ファミリーである。哺乳動物において、このファミリーには 4 つの構成員、JAK 1、JAK 2、JAK 3 及びチロシンキナーゼ 2 (TYK 2) がある。各タンパク質は、キナーゼドメイン及び触媒として不活性な擬キナーゼドメインを有する。JAK タンパク質は、それらのアミノ末端 FERM (Band-4.1、エズリン、ラジキシン、モエシン) ドメインによりサイトカイン受容体に結合する。サイトカインがそれらの受容体に対して結合後、JAK が活性化されて受容体をリン酸化し、それによりシグナル伝達分子のための、特にシグナル伝達兼転写活性化因子 (Stat) ファミリーのメンバーための結合部位を作り出す (Yamaoka et al., 2004. The Janus kinases (JAK). Genome Biology 5 (12) : 253)。

40

50

【0005】

哺乳動物において、JAK1、JAK2及びTYK2は、いたるところで発現する。対照的に、JAK3の発現は、主に造血性細胞においてであり、それは、細胞の発育及び活性化により高度に調節される (Musso et al., 1995. 181(4) : 1425 - 31)。

【0006】

JAK欠損細胞の系統及び遺伝子標的マウスの研究により、JAKのサイトカインシグナル伝達における必須の非重複機能が明らかにされた。JAK1ノックアウトマウスは、それらの吸乳を妨げる、おそらく神経学的效果に関する周産期の致死的表現型を示す (Rodig et al., 1998. Cell 93(3) : 373 - 83)。JAK2遺伝子の欠失は、赤血球形成における欠陥の結果として胎生期12.5日に胚致死をもたらす (Neubauer et al., 1998. Cell 93(3) : 397 - 409)。興味あることに、JAK3欠損は、常染色体の劣性の重症複合免疫不全 (SCID) を有するヒトで最初に確認された (Macchini et al., 1995. Nature 377(6544) : 65 - 68)。JAK3ノックアウトマウスも、SCIDを示すが非免疫性欠損を示さず、免疫抑制剤としてのJAK3阻害剤は限定された効果をインビボで有し、それ故、免疫抑制のための有望な薬剤を提供することを示唆する (Papageorgiou and Wikman 2004, Trends in Pharmacological Sciences 25(11) : 558 - 62)。

10

【0007】

JAK3の変異は急性巨核芽球の白血病 (AMKL) 患者で観察された (Walter et al., 2006. Cancer Cell 10(1) : 65 - 75)。JAK3が変異したこれらの形態は、Ba/F3細胞を、因子に独立の成長をするように形質転換させて、マウスモデルにおける巨核芽球の白血病の特徴を引き出すことができる。

20

【0008】

JAK3阻害に関連する疾患及び障害は、例えば、WO 01/42246 及び WO 2008/060301 にさらに記載されている。

【0009】

幾つかのJAK3阻害剤が、医学分野で有用であり得る文献で報告された (O'Shea et al., 2004. Nat. Rev. Drug Discov. 3(7) : 555 - 64)。効力のあるJAK3阻害剤 (CP-690, 550) は、臓器移植の動物モデル (Changeliyan et al., 2003. Science 302(5646) : 875 - 888) 及び臨床試験 (Pesu et al., 2008. Immunol. Rev. 223, 132 - 142 で総説されている) で有効性を示すことが報告された。CP-690, 550 阻害剤は、JAK3キナーゼに対して選択的ではなく、殆ど等しい効力でJAK2キナーゼを阻害する (Jiang et al., 2008. J. Med. Chem. 51(24) : 8012 - 8018)。JAK2の阻害は貧血を起こすことがあるので (Ghoreschi et al., 2009. Nature Immunol. 4, 356 - 360)、JAK3をJAK2より大きい効力で阻害する選択的JAK3阻害剤は、治療に有利な性質を有し得ると期待される。

30

【0010】

JAK3及びJAK2キナーゼの阻害活性を示すピリミジン誘導体が WO-A 2008/009458 に記載されている。JAK経路の変調又はJAKキナーゼ、特にJAK3の阻害がある状態の治療において、ピリミジン化合物が、WO-A 2008/118822 及び WO-A 2008/118823 に記載されている。

40

【0011】

JAK3阻害剤としてのフルオロ置換ピリミジン化合物が WO-A 2010/118986 に記載されている。JAK阻害剤としてのヘテロシクリルピラゾロピリミジン類似体は WO-A 2011/048082 に記載されている。

【0012】

50

WO - A 2 0 0 8 / 1 2 9 3 8 0 は、異常な細胞成長の治療のためのスルホニルアミド誘導体に関する。WO - A 2 0 0 6 / 1 1 7 5 6 0 及び J . o f M o l e c u l a r G r a p h i c s a n d M o d e l l i n g (2 9) 2 0 1 0 , 3 0 9 - 3 2 0 には、ピラゾリルアミノ置換ピリミジン及び癌治療におけるそれらの使用が記載されている。EP 1 0 5 4 0 0 4 A 1 には、ピリミジン誘導体及び炎症におけるそれらの使用が記載されている。

【発明の概要】

【0 0 1 3】

J A K 阻害剤が、当技術分野において知られているとしても、特に J A K 2 キナーゼに優る活性、選択性及び A D M E の性質のような少なくとも部分的にさらに効果的な薬学関連の性質を有する追加の J A K 阻害剤を提供する必要性がある。

10

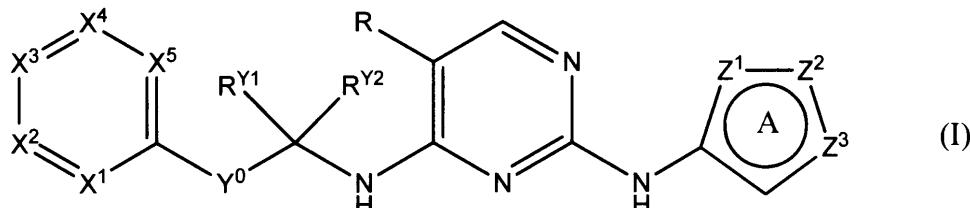
【0 0 1 4】

したがって、本発明の目的は、好ましくは J A K 2 に優る選択性を示し且つ J A K と関連する障害の治療又は予防に有効であり得る J A K 阻害剤として、新しいクラスの化合物を提供することである。

【0 0 1 5】

したがって、本発明は式 (I) :

【化 1】



20

[式中、

R は、H、F、C 1、Br、CN、CH₃、CF₃ 又は C(O)NH₂ であり；環 A は 5 員芳香族複素環であり、ここで Z¹、Z² 及び Z³ は、C(R¹)、N 及び N(R¹) からなる群から独立に選択され、但し、Z¹、Z²、Z³ の少なくとも 1 つは N 又は N(R¹) であり；

30

各 R¹ は、独立に H、ハロゲン、CN、C(O)OR²、OR²、C(O)R²、C(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂N(R²R^{2a})、S(O)N(R²R^{2a})、S(O)₂R²、S(O)R²、N(R²)S(O)₂N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)S(O)N(R^{2a}R^{2b})、SR²、N(R²R^{2a})、NO₂、OC(O)R²、N(R²)C(O)R^{2a}、N(R²)S(O)₂R^{2a}、N(R²)C(O)N(R^{2a}R^{2b})、N(R²)C(O)OR^{2a}、OC(O)N(R²R^{2a})、T¹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又は C₂₋₆アルキニルであり、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及び C₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R³ で置換されていてもよく；

30

R²、R^{2a}、R^{2b} は、H、T¹、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及び C₂₋₆アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル及び C₂₋₆アルキニルは、同じであるか又は異なる 1 つ若しくは 2 つ以上の R³ で置換されていてもよく；

40

R³ は、ハロゲン、CN、C(O)OR⁴、OR⁴、C(O)R⁴、C(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂N(R⁴R^{4a})、S(O)N(R⁴R^{4a})、S(O)₂R⁴、S(O)R⁴、N(R⁴)S(O)₂N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)S(O)N(R^{4a}R^{4b})、SR⁴、N(R⁴R^{4a})、NO₂、OC(O)R⁴、N(R⁴)C(O)R^{4a}、N(R⁴)S(O)₂R^{4a}、N(R⁴)C(O)N(R^{4a}R^{4b})、N(R⁴)C(O)OR^{4a}、OC(O)N(R⁴R^{4a})、又は T¹ であり；

50

R^4 、 R^{4a} 、 R^{4b} は、H、 T^1 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^5 で置換されていてもよく；

R^5 は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{5a}$ 、 OR^{5a} 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $C(O)N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)_2N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)N(R^{5a}R^{5b})$ 、 $S(O)_2R^{5a}$ 、 $S(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})S(O)_2N(R^{5b}R^{5c})$ 、 $N(R^{5a})S(O)N(R^{5b}R^{5c})$ 、 SR^{5a} 、 $N(R^{5a}R^{5b})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})C(O)R^{5a}$ 、 $N(R^{5a})S(O)_2R^{5b}$ 、 $N(R^{5a})S(O)R^{5b}$ 、 $N(R^{5a})C(O)N(R^{5b}R^{5c})$ 、 $N(R^{5a})C(O)OR^{5b}$ 、又は $OC(O)N(R^{5a}R^{5b})$ であり；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

T^1 は、 C_{3-7} シクロアルキル、飽和した4～7員のヘテロシクリル、又は7～11員のヘテロビシクリルであり、ここで、 T^1 は、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{10} で置換されていてもよく；

Y^0 は $(CR^{Y3}R^{Y4})_n$ であり；

n は0又は1であり；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 、 R^{Y3} 、 R^{Y4} の1つは R^{Y0} であり、その他は、H、 CH_3 及び CF_3 からなる群から選択され；

R^{Y0} は、非置換の C_{1-4} アルキル、 $CH_2CH_2OR^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2C(O)T^{Y1}$ 、 $CH_2CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 CH_2OR^{Y5} 、 $CH_2C(O)T^{Y1}$ 、 $CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y5}$ 、又は $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ であり；

R^{Y5} 、 R^{Y5a} は、H、 T^{Y1} 及び C_{1-4} アルキルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{Y6} で置換されていてもよく；

R^{Y6} は、ハロゲン、 OR^{Y7} 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y7}$ 、 $OC(O)R^{Y7}$ 、 $N(R^{Y7}R^{Y7a})$ 、又は $N(R^{Y7})C(O)R^{Y7a}$ であり；

R^{Y7} 、 R^{Y7a} は、H、 C_{1-4} アルキル、又は T^{Y1} からなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

T^{Y1} は、非置換の C_{3-7} シクロアルキル、非置換の飽和した4～7員のヘテロシクリル、又は飽和した7～11員のヘテロビシクリルであり；

X^1 は、 $C(R^{6a})$ 又はNであり； X^2 は $C(R^{6b})$ 又はNであり； X^3 は、 CH 、 CF 、 COH 又はNであり； X^4 は $C(R^{6c})$ 又はNであり； X^5 は $C(R^{6d})$ 又はNであり、但し、 X^1 、 X^2 、 X^4 、 X^5 のうち、Nであるのは最大で2つであり；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} は、H、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^7$ 、 OR^7 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)N(R^7R^{7a})$ 、 $S(O)_2R^7$ 、 $S(O)R^7$ 、 $N(R^7)S(O)_2N(R^7aR^{7b})$ 、 $N(R^7)S(O)N(R^7aR^{7b})$ 、 SR^7 、 $N(R^7R^{7a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^7$ 、 $N(R^7)C(O)R^7a$ 、 $N(R^7)S(O)_2R^7a$ 、 $N(R^7)S(O)R^7a$ 、 $N(R^7)C(O)OR^7a$ 、 $OC(O)N(R^7R^{7a})$ 、 T^2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル

10

20

30

40

50

ル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-1} で置換されていてもよく；

R^{6a}/R^{6b} の対は結合して環T³を形成してもよく；

R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} は、H、CN、T²、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上の R^8 で置換されていてもよく；

R^8 は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^9$ 、 OR^{9a} 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)N(R^9R^{9a})$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $S(O)R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)S(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 SR^9 、 $N(R^9R^{9a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^9$ 、 $N(R^9)C(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{9a}$ 、 $N(R^9)S(O)R^{9a}$ 、 $N(R^9)C(O)N(R^{9a}R^{9b})$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{9a}$ 、 $OC(O)N(R^9R^{9a})$ 、又はT²であり；

R^9 、 R^{9a} 、 R^{9b} は、H、T²、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-2} で置換されていてもよく；

R^{1-0} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-3}$ 、 OR^{1-3} 、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、 $C(O)R^{1-3}$ 、 $C(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)_2N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 $N(R^{1-3})S(O)N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 SR^{1-3} 、 $N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-3}$ 、 $N(R^{1-3})C(O)R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)_2R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})S(O)R^{1-3a}$ 、 $N(R^{1-3})C(O)N(R^{1-3a}R^{1-3b})$ 、 $N(R^{1-3})C(O)OR^{1-3a}$ 、 $OC(O)N(R^{1-3}R^{1-3a})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上の R^{1-4} で置換されていてもよく；

R^{1-3} 、 R^{1-3a} 、 R^{1-3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上の R^{1-4} で置換されていてもよく；

R^{1-1} 、 R^{1-2} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-5}$ 、 OR^{1-5} 、 $C(O)R^{1-5}$ 、 $C(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 $S(O)_2R^{1-5}$ 、 $S(O)R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-5})S(O)_2N(R^{1-5a}R^{1-5b})$ 、 SR^{1-5} 、 $N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-5})C(O)R^{1-5a}$ 、 $N(R^{1-5})S(O)_2R^{1-5a}$ 、 $N(R^{1-5})S(O)R^{1-5a}$ 、 $N(R^{1-5})C(O)N(R^{1-5a}R^{1-5b})$ 、 $N(R^{1-5})C(O)OR^{1-5a}$ 、 $OC(O)N(R^{1-5}R^{1-5a})$ 、又はT²からなる群から独立に選択され；

R^{1-5} 、 R^{1-5a} 、 R^{1-5b} は、H、T²、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル及び C_{2-6} アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

R^{1-4} は、ハロゲン、CN、 $C(O)OR^{1-6}$ 、 OR^{1-6} 、 $C(O)R^{1-6}$ 、 $C(O)N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)_2N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 $S(O)_2R^{1-6}$ 、 $S(O)R^{1-6}$ 、 $N(R^{1-6})S(O)_2N(R^{1-6a}R^{1-6b})$ 、 SR^{1-6} 、 $N(R^{1-6}R^{1-6a})$ 、 NO_2 、 $OC(O)R^{1-6}$ 、 $N(R^{1-6})C(O)R^{1-6a}$ 、 $N(R^{1-6})S(O)_2R^{1-1}$

10

20

30

40

50

^{6 a}、N(R^{1 6})S(O)R^{1 6 a}、N(R^{1 6})C(O)N(R^{1 6 a}R^{1 6 b})、N(R^{1 6})C(O)OR^{1 6 a}、又はOC(O)N(R^{1 6}R^{1 6 a})であり；R^{1 6}、R^{1 6 a}、R^{1 6 b}は、H、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよく；

T²は、フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、C_{3 - 7}シクロアルキル、4~7員のヘテロシクリル、又は7~11員のヘテロビシクリルであり、ここで、T²は、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のR^{1 7}で置換されていてもよく；

T³は、フェニル、C_{3 - 7}シクロアルキル、又は4~7員のヘテロシクリル、又は7~11員のヘテロビシクリルであり、ここで、T³は同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR^{1 8}で置換されていてもよく；

R^{1 7}、R^{1 8}は、ハロゲン、CN、C(O)OR^{1 9}、OR^{1 9}、オキソ(=O)(環が少なくとも部分的に飽和している場合)、C(O)R^{1 9}、C(O)N(R^{1 9}R^{1 9 a})、S(O)₂N(R^{1 9}R^{1 9 a})、S(O)N(R^{1 9}R^{1 9 a})、S(O)₂R^{1 9}、S(O)R^{1 9}、N(R^{1 9})S(O)₂N(R^{1 9 a}R^{1 9 b})、N(R^{1 9})S(O)N(R^{1 9 a}R^{1 9 b})、SR^{1 9}、N(R^{1 9}R^{1 9 a})、NO₂、OC(O)R^{1 9}、N(R^{1 9})C(O)R^{1 9 a}、N(R^{1 9})S(O)₂R^{1 9 a}、N(R^{1 9})S(O)R^{1 9 a}、N(R^{1 9})C(O)N(R^{1 9 a}R^{1 9 b})、N(R^{1 9})C(O)OR^{1 9 a}、OC(O)N(R^{1 9}R^{1 9 a})、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR^{2 0}で置換されていてもよく；

R^{1 9}、R^{1 9 a}、R^{1 9 b}は、H、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のR^{2 0}で置換されていてもよく；

R^{2 0}は、ハロゲン、CN、C(O)OR^{2 1}、OR^{2 1}、C(O)R^{2 1}、C(O)N(R^{2 1}R^{2 1 a})、S(O)₂N(R^{2 1}R^{2 1 a})、S(O)N(R^{2 1}R^{2 1 a})、S(O)₂R^{2 1}、S(O)R^{2 1}、N(R^{2 1})S(O)₂N(R^{2 1 a}R^{2 1 b})、N(R^{2 1})S(O)N(R^{2 1 a}R^{2 1 b})、SR^{2 1}、N(R^{2 1}R^{2 1 a})、NO₂、OC(O)R^{2 1}、N(R^{2 1})C(O)R^{2 1 a}、N(R^{2 1})S(O)₂R^{2 1 a}、N(R^{2 1})S(O)R^{2 1 a}、N(R^{2 1})C(O)N(R^{2 1 a}R^{2 1 b})、N(R^{2 1})C(O)OR^{2 1 a}、又はOC(O)N(R^{2 1}R^{2 1 a})であり；

R^{2 1}、R^{2 1 a}、R^{2 1 b}は、H、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ又は2つ以上のハロゲンで置換されていてもよい】

の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体(但し、以下の化合物は除外される：

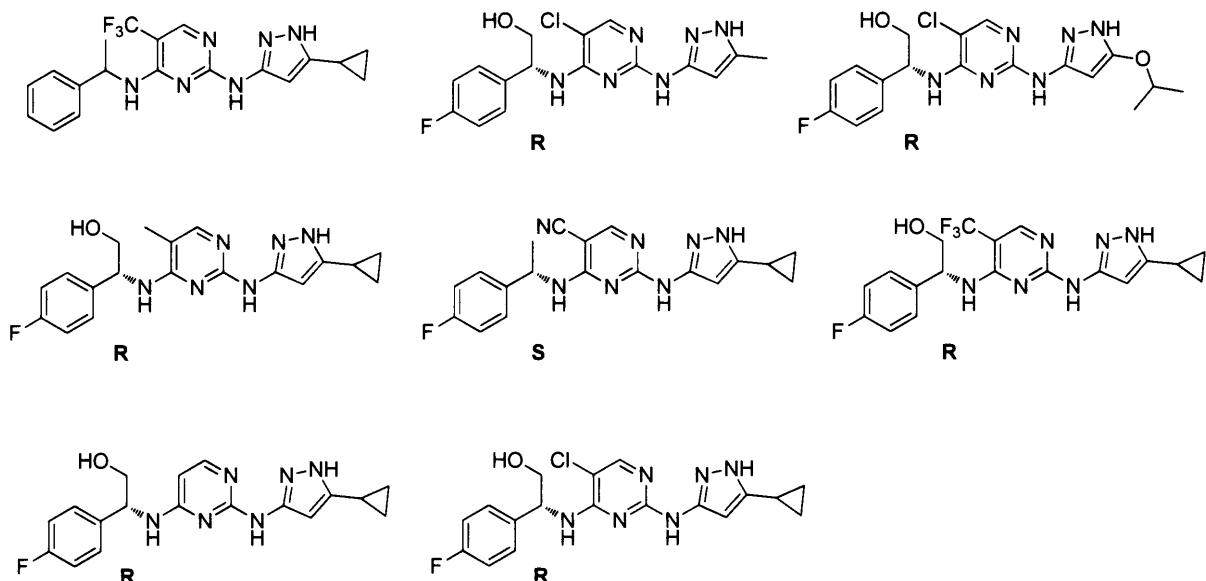
10

20

30

40

【化2】



10

20

30

40

50

)を提供する。

【発明の具体的説明】

【0016】

式(I)の範囲から除外した化合物は、WO 2006 / 117560 Aにおいて27頁～29頁に例として示されている。

【0017】

可変部分又は置換基を異なった変形の群から選択することができて、そのような可変部分又は置換基が2回以上現れる場合に、それぞれの変形は同じであっても異なっていてよい。

【0018】

本発明において、用語は以下のように使用される。

【0019】

用語「置換されていてよい」は、非置換又は置換を意味する。一般的に、「1つ又は2つ以上の置換基」は1、2又は3、好ましくは1又は2及びより好ましくは1つの置換基を意味するが、これらに限定されない。一般的にこれらの置換基は同じであっても異なっていてよい。

【0020】

「アルキル」は、直鎖の又は分岐した炭化水素鎖を意味する。アルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられていてよい。

【0021】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む直鎖の又は分岐した炭化水素鎖を意味する。アルケニル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられていてよい。

【0022】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む直鎖の又は分岐した炭化水素鎖を意味する。アルキニル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられていてよい。

【0023】

「C₁-₄アルキル」は1～4個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば分子の端部に存在すれば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルを意味し、又は分子の2つの部分がアルキル基により連結されている場合には、例えば-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(C

H_3) -、 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -、 - $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -、 - $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -を意味する。 C_{1-4} アルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられてもよい。「 C_{2-4} アルキル」はそのように定義される。

【0024】

「 C_{1-6} アルキル」は、1~6個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、例えば分子の端部に存在すれば、 C_{1-4} アルキル、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを意味し、又は分子の2つの部分がアルキル基により連結されている場合には、例えば- CH_2 -、- CH_2 - CH_2 -、- $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -、- CH_2 - CH_2 - CH_2 -、- $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ -、- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -を意味する。 C_{1-6} アルキル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられてもよい。 10

【0025】

「 C_{2-6} アルケニル」は、2から6個の炭素原子を有するアルケニル鎖を意味し、例えば分子の端部に存在すれば、- $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、又は分子の2つの部分がアルケニル基により連結されている場合には、例えば- $\text{CH}=\text{CH}-$ を意味する。 C_{2-6} アルケニル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられてもよい。

【0026】

「 C_{2-6} アルキニル」は、2から6個の炭素原子を有するアルキニル鎖を意味し、例えば分子の端部に存在すれば、- $\text{C}=\text{CH}$ 、- $\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ を意味し、又は分子の2つの部分がアルキニル基により連結されている場合には、例えば- $\text{C}=\text{C}-$ を意味する。 C_{2-6} アルキニル炭素の各水素は、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられてもよい。 20

【0027】

「 C_{3-7} シクロアルキル」又は「 C_{3-7} シクロアルキル環」は、3~7個の炭素原子を有する環状アルキル鎖、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルを意味する。好ましくは、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロヘプチルを指す。シクロアルキル炭素の各水素、本明細書においてさらに特定する置換基により置き換えられてもよい。用語「 C_{3-5} シクロアルキル」又は「 C_{3-5} シクロアルキル環」も同様に定義される。 30

【0028】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。ハロゲンはフルオロ又はクロロであることが一般的には好ましい。

【0029】

「4~7員のヘテロシクリル」又は「4~7員の複素環」は、4、5、6又は7個の環原子を有する環を意味し、それは、最大数までの二重結合を含むことができ（芳香族又は完全に若しくは部分的に不飽和の非芳香環）、ここで、4個までの環原子の少なくとも1つの環原子が、硫黄(- $\text{S}(\text{O})$ -、- $\text{S}(\text{O})_2$ -を含む)、酸素及び窒素(= $\text{N}(\text{O})$ -を含む)からなる群から選択されたヘテロ原子により置き換えられ及び環が分子の残部に炭素又は窒素原子を通して連結されてもよい。4~7員の複素環の例は、アゼチジン、オキセタン、チエタン、フラン、チオフェン、ピロール、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾール、オキサゾリン、イソオキサゾール、イソオキサゾリン、チアゾール、チアゾリン、イソチアゾール、イソチアゾリン、チアジアゾール、チアジアゾリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、スルホラン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、テトラゾール、トリアゾール、チアゾリジン、テ 40

10

20

30

40

50

トラゾリジン、ジアゼパン、アゼピン又はホモピペラジンである。用語「5～6員のヘテロシクリル」又は「5～6員の複素環」も同様に定義される。

【0030】

「飽和した4～7員のヘテロシクリル」又は「飽和した4～7員の複素環」は、完全に飽和した「4～7員のヘテロシクリル」又は完全に飽和した「4～7員の複素環」を意味する。

【0031】

「5員芳香族ヘテロシクリル」又は「5員芳香族複素環」は、シクロペンタジエニルから誘導された複素環を意味し、その場合少なくとも1個の炭素原子が、硫黄(-S(=O)-、-S(=O)₂-を含む)、酸素及び窒素(=N(=O)-を含む)からなる群から選択されたヘテロ原子により置き換えられている。そのような複素環の例は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールである。10

【0032】

「7～11員のヘテロビシクリル」又は「7～11員のヘテロビシクロ環」は、少なくとも1個の環原子が両方の環により共有されて、最大数までの二重結合を含むことができる(芳香族又は完全に若しくは部分的に不飽和の非芳香環)7から11個の環原子を有する2環のヘテロシクロ系を意味し、ここで、6個までの環原子の少なくとも1個の環原子が、硫黄(-S(=O)-、-S(=O)₂-を含む)、酸素及び窒素(=N(=O)-を含む)からなる群から選択されたヘテロ原子により置き換えられており、環が分子の残部に炭素又は窒素原子を通して連結されている。7～11員のヘテロビシクロ環の例は、インドール、インドリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾイミダゾリン、キノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリンデカヒドロキノリン、イソキノリン、デカヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロイソキノリン、ベンゾアゼピン、プリン又はブリジンである。7～11員のヘテロビシクロ環という用語は、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルのような2環のスピロ構造又は8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン又は2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イルのような架橋した複素環も含む。20

【0033】

「飽和した7～11員のヘテロビシクリル」又は「飽和した7～11員のヘテロビシクロ環」は完全に飽和した「7～11員のヘテロビシクリル」又は「7～11員のヘテロビシクロ環」を意味する。

【0034】

好ましい式(I)の化合物は、化合物中に含まれる1つ又は2つ以上の残基が下に示す意味を有するこれらの化合物であり、好ましい置換基の定義の全ての組合せが本発明の対象である。式(I)の全ての好ましい化合物に関して、本発明は、全ての互変異性及び立体異性体形態及び全ての比のそれらの混合物及びそれらの薬学的に許容可能な塩も含む。30

【0035】

本発明の好ましい実施態様において、下記した置換基は、以下の意味を独立に有する。それ故、これらの置換基の1つ又は複数は、下で示す好ましい又はより好ましい意味を有し得る。

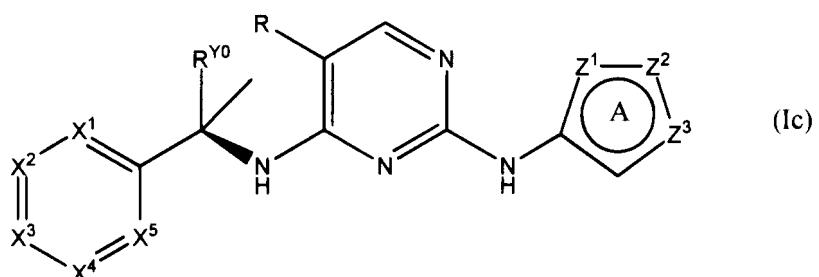
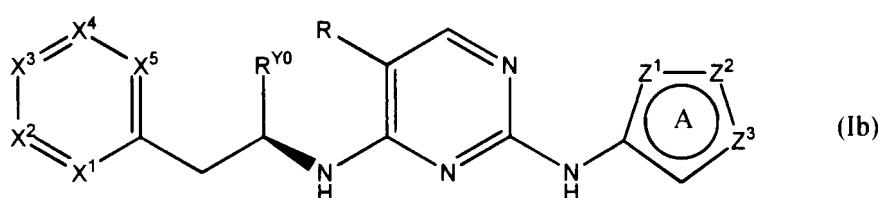
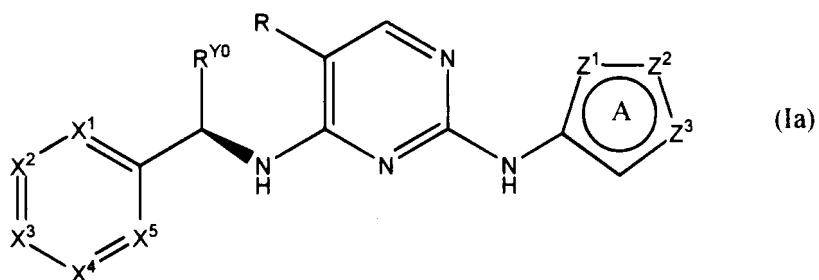
【0036】

好ましくは、nは0である。

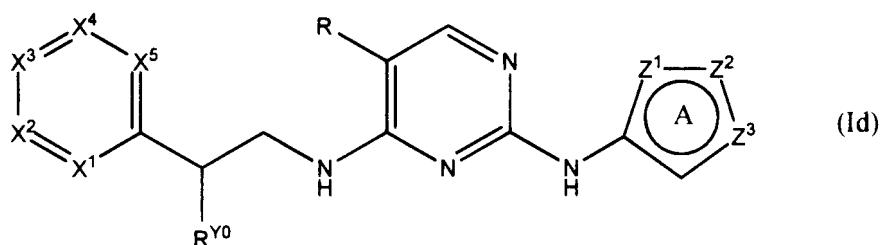
【0037】

好ましくは、式(I)において、式(Ia)、(Ib)、(Ic)、又は(Id)が与えられるように、R^{Y1}、R^{Y2}及びY⁰が定義される。40

【化3】



又は



【0038】

好みしくは、 Z^2 は、式(Ia)から(Id)までにおいて $N(R^1)$ であり、 R^1 はH以外のものである。より好みしいものは式(Ia)である。

【0039】

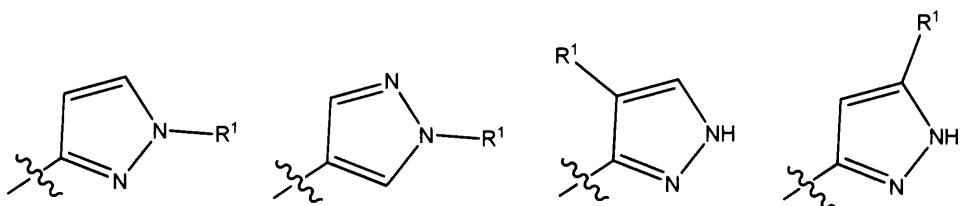
好みしくは、 R^{Y0} は、非置換の C_{2-4} アルキル、 $CH_2CH_2OR^{Y5}$ 、 $CH_2C(H_2C(O)T^{Y1})$ 、 $CH_2CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 CH_2OR^{Y5} 、 $CH_2C(O)T^{Y1}$ 、 $CH_2C(O)OR^{Y5}$ 、 $CH_2OC(O)R^{Y5}$ 、 $CH_2N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $CH_2N(R^{Y5})C(O)R^{Y5a}$ 、 $CH_2C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ 、 $C(O)T^{Y1}$ 、 $C(O)OR^{Y5}$ 、又は $C(O)N(R^{Y5}R^{Y5a})$ である。より好みしくは、 R^{Y0}

は、 CH_2CH_3 、 CH_2OR^5 、 C(O)OR^5 、 $\text{C(O)N(R}^5\text{R}^{5\alpha})$ 、又は C(O)T^1 である。より好ましくは、 R^0 は、 CH_2OR^5 、特に CH_2OH である。さらにより好ましくは、 R^0 は、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 C(O)O
 H 、 C(O)OCH_3 、 C(O)NHCH_3 、 $\text{C(O)N(CH}_3)_2$ 、 C(O)NHC
 H_2CH_3 、 $\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、ピロリジン-1-イルカルボニル、又はピペリジン-1-イルカルボニルである。さらにより好ましくは、 R^0 は、 CH_2OCH_3 、シクロペンチルアミノカルボニル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は2,2,2-トリフルオロエチルアミノカルボニルである。

【0040】

好ましくは、環Aは、ピロリル又はピラゾリル環であり、より好ましくはピラゾリル環である。さらにより好ましいものは、

【化4】



10

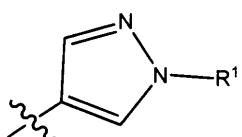
20

からなる群から選択される環である。

【0041】

さらにより好ましいものは、

【化5】



30

である。

【0042】

好ましくは、環Aは非置換である。より好ましくは、環Aは、Hと異なり且つ同じであるか又は異なった1つ若しくは2つ(好ましくは1つ)の R^1 により置換されている。

【0043】

好ましくは、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 の1つは、 $\text{N}(\text{R}^1)$ であり、 R^1 はHとは異なる。

【0044】

好ましくは、 R^1 は、 C(O)OR^2 、 C(O)R^2 、又は $\text{C(O)N(R}^2\text{R}^{2\alpha})$ (好ましくは C(O)NHR^2)である。好ましくは、 R^1 は、モルホリン-4-イルカルボニルである。好ましくは、 R^1 は、N-メチルピロリジン-2-オン-3-イルである。

40

【0045】

好ましくは、 R^1 は、非置換の C_{1-4} アルキル(好ましくは、メチル)、又は、同じであるか若しくは異なる1つ若しくは2つ(好ましくは1つ)の R^3 により置換された C_{1-4} アルキルである。

【0046】

好ましくは、 R^3 は、ハロゲン、 OR^4 、 C(O)OR^4 、 C(O)T^1 、又は $\text{C(O)N(R}^4\text{R}^{4\alpha})$ である。 R^3 は、 OR^4 、 C(O)OR^4 、又は $\text{C(O)N(R}^4\text{R}^{4\alpha})$ であることも好ましい。より好ましくは、 R^3 は、 NH_2 又はハロゲンである。より好ましくは、 R^3 は、 $\text{C(O)N(R}^4\text{R}^{4\alpha})$ である。さらにより好ましくは、 R^3 は、 OH 、 C(O)OC_{1-4} アルキル(好ましくはエチル又は2-プロピル)、 C(O)

50

) N H C_{1 - 4} アルキル(好ましくはメチル)、又はC(O)N(C_{1 - 4} アルキル)₂(好ましくはジメチル)である。さらにより好ましくは、R³はC(O)NH₂である。

【0047】

より好ましくは、R¹は、CH₂CH₂OH、CH₂CH(OH)CH₃、CH₂C(O)OH、CH₂C(O)OC_{1 - 4} アルキル(好ましくはエチル又は2-プロピル)、CH₂C(O)NHC_{1 - 4} アルキル(好ましくはメチル)、又はCH₂C(O)N(C_{1 - 4} アルキル)₂(好ましくはジメチル)の群から選択される。さらにより好ましくは、R¹は、CH₂C(CH₃)₂OH、(CH₂)₃OH、シクロプロピルアミノカルボニル1-メチル、CH₂C(O)N(CH₃)CH₂CN、C(CH₃)₂C(O)NH₂、CH₂C(O)NH(CH₂)₂N(CH₃)₂、CH₂C(O)NH(CH₂)₃N(CH₃)₂、モルホリン-4-イルカルボニルメチル、3-アミノプロピル、イソブロピルオキシエチル、CH₂C(O)NHC₂CH₃、CH₂C(O)NHC₂CH₃CH₂OH、又は2,2-ジフルオロエチルである。さらにより好ましくは、R¹は、CH₃又はCH₂CH₂OHである。さらにより好ましくは、R¹は、CH₂C(O)NH₂又はCH₂C(O)NHC₂CH₃である。

10

【0048】

好ましくは、Rは、F、Cl、CF₃、又はCH₃である。より好ましくは、RはClである。

【0049】

好ましくは、X¹、X²、X⁴、X⁵のいずれもNではない。好ましくは、X³はCHである。より好ましくはX¹、X²、X⁴、X⁵はCHである。

20

【0050】

好ましくは、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のうち、H以外のものであるのが最大で3つ(好ましくは最大で2つ、さらにより好ましくは最大で1つ)である。したがって、好ましい実施態様において、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}のいずれもがH以外のものではなく、他の好ましい実施態様において、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}の1つがH以外のものである。

【0051】

好ましくは、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は、H、ハロゲン、CN、C(O)OR⁷、OR⁷、C(O)R⁷、C(O)N(R⁷R^{7a})、S(O)₂N(R⁷R^{7a})、S(O)N(R⁷R^{7a})、S(O)₂R⁷、S(O)R⁷、SR⁷、N(R⁷R^{7a})、NO₂、OC(O)R⁷、N(R⁷)C(O)R^{7a}、N(R⁷)C(O)N(R^{7a}R^{7b})、N(R⁷)C(O)OR^{7a}、OC(O)N(R⁷R^{7a})、T²、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルからなる群から独立に選択され、ここで、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル及びC_{2 - 6}アルキニルは、同じであるか又は異なる1つ若しくは2つ以上のR^{1 - 1}で置換されていてもよい。

30

【0052】

好ましくは、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は、H、ハロゲン(好ましくはF)、又は、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、N-メチルピラゾール-4-イルのようなT²からなる群から独立に選択される。好ましくは、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は、H、ハロゲン、CF₃、OCH₃のようなOR⁷、又は、N-メチルピラゾール-4-イル又はモルホリン-3-オン-4-イルのようなT²からなる群から独立に選択される。より好ましくは、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は、H及びハロゲン(好ましくはF)からなる群から独立に選択される。

40

【0053】

上記の基の一部又は全部が好ましい意味を有する式(I)の化合物も、本発明の目的である。

【0054】

本発明のさらに好ましい化合物は、

2-(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリ

50

ミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピ
 リミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ア
 ミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミ
 ノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (R) - 5 - クロロ - N 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - N 4 - (1
 - フェニルプロピル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (10
 トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリ
 ミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン - 1 - オール、
 2 - ((2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - (トリフル
 オロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン - 1 - オール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾ
 ル - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミ
 ノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 2 - ((2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ
) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ
) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピロール - 2 - イル) (モルホリノ) メタノ
 ン、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリ
 ミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、
 メチル 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルアセテート、
 メチル 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルアセテート、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリ
 ミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミ
 ノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - メチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - イソプロピル 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ
 ル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテ
 ト、
 (S) - エチル 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ
 ル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテ
 ト、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) ア
 ミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルア
 セトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) ア
 50

ミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N, N - ジメチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N, N - ジメチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - エチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - エチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド、
 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピロリジン - 1 - イル) エタノン、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 2 - オール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) エタノール、
 1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)

10

20

30

40

50

プロパン - 2 - オール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (2 - メトキシエチル) - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニル - 1 - (ピペリジン - 1 - イル) エタノン、及び
 2 - (3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノールからなる群から選択される。
【 0 0 5 5 】
 本発明のさらに好ましい化合物は、
 (S) - 5 - クロロ - N 4 - (2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル) - N 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、
 1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - シクロペンチル - 2 - フェニルアセトアミド、
 1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

1 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール、
 3 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン - 1 - オール、
 (R) - 3 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、
 (R) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロピル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - シクロプロピルアセトアミド、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (シアノメチル) - N - メチルアセトアミド、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール、
10
20
30
40
50

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、10

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、

(S) - 2 - ((2 - ((1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル)エタノール、20

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル)アセトアミド、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)エタノール、30

2 - (3 - プロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ)エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)フェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニル)エタノール、40

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エタノール、

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)エタノール、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、50

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メトキシフェニル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 3 - イル)エチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (2 - メトキシフェニル)エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル)エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (ピリジン - 3 - イル)エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)アセトアミド、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (フルオロフェニル)エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (フルオロフェニル)エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - ((2 - ((1 - (3 - アミノプロピル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - イソプロポキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - フェニルエタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド、
 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - ((S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)アセトアミド、
 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (クロロフェニル)エタノール、

10

20

30

40

50

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - クロロフェニル) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

4 - (3 - (1 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシエチル) フェニル) モルホリン - 3 - オン、

5 - クロロ - N 4 - (1 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) - N 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - N , N - ジメチルアセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) アセトアミド、

2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ((4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド、

3 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - メチルピロリジン - 2 - オン、

10

20

30

40

50

(S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタノール、

(S)-4-(3-(1-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ))-2-ヒドロキシエチル)フェニル)モルホリン-3-オン、

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)エタノール

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド。

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド.

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-((3,5-ジフルオロフェニル)エタノール

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エタノール

(S)-2-((4-((5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド。

(S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-((5-フルオロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エタノール

(S)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-((5-フルオロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エタノール

(S)-2-(4-((1-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド。

(S)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-((5-メチル-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)エタノール

(S)-2-((5-フルオロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3-フルオロ-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタノール

(S)-2-((5-クロロ-2-((1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)エタノール.

(5) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - イル)アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 4 - (3 - (1 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フルオロフェニル) モルホリン - 3 - オン、
 (S) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 (S) - 2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 2 - ((2 - ((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 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) エタノール、
 2 - (4 - ((4 - ((1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) 10
 20
 30
 40
 50

アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - モルホリノエタノン、
 (S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((5 - メチル - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - 2 - (4 - ((4 - ((1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド、及び
 2 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エタノール
 からなる群から選択される。

【0056】

互変異性、例えば一般式(I)の化合物のケト - エノール互変異性が生じる場合、個々の形態、例えばケト型及びエノール型は、何らかの比で別々に及び混合物として一緒に含まれる。同じことが立体異性体、例えばエナンチオマー、シス / ランス異性体、配座異性体等についても当てはまる。

【0057】

式(I)の同位体標識化合物(「同位体誘導体」)も本発明の範囲内である。同位体で標識する方法は当技術分野で知られている。好ましい同位体は、元素H、C、N、O及びSのものである。

【0058】

所望であれば、異性体は、当技術分野において周知の方法、例えば液体クロマトグラフ

10

20

30

40

50

イーにより分離することができる。同じ方法が、例えばキラル固定相を使用することによりエナンチオマーに適用される。それに加えて、エナンチオマーは、それらをジアステレオマーに変換して、即ちエナンチオマーとして純粋な補助化合物と組み合わせ、続いて生じたジアステレオマーを分離して、補助残基を分割することにより単離することができる。あるいは、式(Ⅰ)の化合物の任意のエナンチオマーを、光学的に純粋な出発原料を使用する立体選択性的合成により得ることができる。

【0059】

式(Ⅰ)の化合物は、結晶性又は非晶質の形態で存在することができる。さらに、式(Ⅰ)の化合物の結晶性形のあるものは、多形として存在することができ、それは本発明の範囲内に含まれる。式(Ⅰ)の化合物の多形性の形態は、X線粉末回折(XRPD)パターン、赤外線(IR)スペクトル、ラマンスペクトル、示差走査熱量測定法(DSC)、熱重量分析(TGA)及び固体核磁気共鳴(ssNMR)を含むがこれらに限定されない多数の従来の分析技法を使用して、キャラクタライズし、識別することができる。10

【0060】

式(Ⅰ)による化合物が1つ若しくは2つ以上の酸性又は塩基性基を含有する場合、本発明は、それらの対応する薬学的に又は毒物学的に許容される塩、特にそれらの薬学的に利用され得る塩も含む。したがって、酸性基を含有する式(Ⅰ)の化合物は、本発明に従って、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム塩として使用することができる。そのような塩のさらに明確な例として、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩又はアンモニア又は有機アミン、例えば、エチルアミン、エタノールアミン、トリエタノールアミン又はアミノ酸などとの塩が挙げられる。1つ又は2つ以上の塩基性基、即ちプロトン化され得る基を含有する基を含有する式(Ⅰ)の化合物は、無機又は有機酸とのそれらの添加塩の形態で存在することができて、本発明に従って使用することができる。適当な酸の例として、塩化水素、臭化水素、リン酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、シュウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、サリチル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、丸薬ビン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、スルファミン酸、フェニルプロピオン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、イソニコチン酸、クエン酸、アジピン酸及び当業者に知られた他の酸が挙げられる。式(Ⅰ)の化合物が分子中に酸性基と塩基性基を同時に含有すれば、本発明は、挙げた塩形態に加えて、内部塩即ちベタイン(両性イオン)も含む。式(Ⅰ)によるそれぞれの塩は、例えば、これらと有機若しくは無機の酸若しくは塩基とを溶媒若しくは分散剤中で接触させるか、又は他の塩とのアニオン交換若しくはカチオン交換によるような当業者に知られた従来法により得ることができる。本発明は、生理学的適合性が低いために、医薬品で使用することに直接には適しないが、例えば、化学的反応の中間体として又は薬学的に許容可能な塩の調製のために使用することができる式(Ⅰ)の化合物の全ての塩も含む。2030

【0061】

本発明全体を通して、用語「薬学的に許容可能な」は、対応する化合物、担体又は分子がヒトへの投与に適することを意味する。好ましくは、この用語は、規制当局、例えばEMEA(ヨーロッパ)及び/又はFDA(USA)及び/又は任意の他の国の規制当局などにより、動物、好ましくはヒトにおける使用を承認されたことを意味する。40

【0062】

本発明は、さらに本発明による化合物の全ての溶媒和物を含む。

【0063】

本発明によれば、「JAK」は、JAKファミリーの全てのメンバー(例えばJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2)を含む。

【0064】

本発明によれば、「JAK1」又は「JAK1キナーゼ」という表現は、「ヤヌスキナーゼ1」を意味する。JAK1をコードするヒト遺伝子は染色体1p31.3に位置する。50

【0065】

本発明によれば、「JAK2」又は「JAK2キナーゼ」という表現は、「ヤヌスキナーゼ2」を意味する。JAK2をコードするヒト遺伝子は染色体9p24に位置する。

【0066】

本発明によれば、「JAK3」又は「JAK3キナーゼ」という表現は、「ヤヌスキナーゼ3」を意味する。JAK3をコードする遺伝子は、ヒト染色体19p13.1に位置して、主に造血細胞中にある。JAK3は、インターロイキン2(IL-2)受容体の鎖と結合する細胞原形質タンパク質のチロシンキナーゼである。この鎖は、インターロイキンIL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21を含む幾つかのリンパ球向性サイトカインの受容体の構成要素としても作用する(Schindler et al., 2007. J. Biol. Chem. 282(28): 20059-63)。JAK3は、免疫細胞のサイトカインに対する応答において、特に肥満細胞、リンパ球及びマクロファージにおいて極めて重要な役割を演じる。JAK3の阻害は、移植拒絶の予防において有益な効果を示した(Changelaian et al., 2003, Science 302(5646): 875-888)。

10

【0067】

それに加えて、本発明によれば、「JAK3」又は「JAK3キナーゼ」という表現は、JAK3の変異体形態、好ましくは急性巨核芽球性白血病(AMKL)患者で見出されるJAK3変異体を含む。より好ましくは、これらの変異体は单一アミノ酸変異である。JAK3変異の活性化は急性巨核芽球の白血病(AMKL)患者で観察された(Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1): 65-75)。それ故、好ましい実施態様において、「JAK」という表現は、V7221又はP132T変異を有するJAK3タンパク質も含む。

20

【0068】

本発明によれば、「TYK2」又は「TYK2キナーゼ」という表現は、「タンパク質-チロシンキナーゼ2」を意味する。JAK3及びTYK2の遺伝子は、染色体19p13.1及び19p13.2上で、それぞれクラスターになっている。

30

【0069】

実施例で示すように、本発明の化合物は、JAK3のJAK2キナーゼに優るそれらの選択性について試験された。示したように、試験された全ての化合物は、JAK2より選択的にJAK3に結合する(下表8を参照されたい)。

30

【0070】

その結果として、本発明の化合物は、JAKと関連する疾患及び障害、例えば免疫学的、炎症性、自己免疫、又はアレルギー性の障害、移植拒絶、移植片対宿主病又は癌などの増殖性疾患の予防又は治療のために有用であると考えられる。

【0071】

好ましい実施態様において、本発明の化合物は選択的JAK3阻害剤である。

【0072】

JAK1/JAK3阻害剤は同等に好ましい。

40

【0073】

本発明の化合物は、それらがJAK3に対して、例えばそのキナーゼ活性に対して効果を有するかどうかを決定することにより、さらに特徴づけることができる(Changelaian et al., 2003, Science 302(5646): 875-888 and online supplement; Yang et al., 2007. Bioorg. Med. Letters 17(2): 326-331)。

【0074】

簡単に述べると、JAK3キナーゼ活性は、触媒ドメイン(JH1触媒ドメイン)を含む組み替えGST-JAK3融合タンパク質を使用して測定することができる。JAK3キナーゼ活性は、ELISAにより以下のように測定される。即ち、基質としてプレート

50

を L - グルタミン酸とチロシンとのランダムコポリマーで終夜コートする (4 : 1 ; 100 μg / ml)。プレートを洗浄して、阻害剤を添加して又は添加せずに組み替え JAK 3 JH1 : GST タンパク質 (100 ng / ウエル) を室温で 30 分間インキュベートする。HPR - 結合 PY20 抗ホスホチロシン抗体 (ICN) を添加して、TMB (3', 5', 5' - テトラメチルベンジン) で発色させる (Changelian et al., 2003, Science 302 (5646) : 875 - 888 及び online supplement)。

【0075】

JAK2 又は JAK3 依存性シグナル伝達に対する低分子薬の阻害活性を評価するための細胞に基づくアッセイ (TF - 1 細胞増殖) が記載された (Chen et al., 2006, Bioorg. Med. Chem. Letters 16 (21) : 5633 - 5638)。

10

【0076】

本発明は、式 (I) の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体を有効成分として、薬学的に許容可能な担体と一緒に、場合により 1 種又は 2 種以上の他の医薬組成物と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0077】

「医薬組成物」は、1 種又は 2 種以上の有効成分、及び担体を構成する 1 種又は 2 種以上の不活性成分、並びに任意の 2 種以上の成分の組合せ、複合若しくは集合から、又は 1 種若しくは 2 種以上の成分の解離から、又は 1 種若しくは 2 種以上の成分の他のタイプの反応若しくは相互作用から直接若しくは間接的に生じた任意の生成物を意味する。したがって、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物及び薬学的に許容可能な担体を混合することにより作製された任意の組成物を包含する。

20

【0078】

用語「担体」は、治療剤と共に投与される希釈剤、補助材、賦形剤、又はビヒクリを指す。そのような薬学的担体は、水及び油などの滅菌された液体であってよく、石油、動物、植物又は合成起源のものを含み、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油等を含むがこれらに限定されない。水は、医薬組成物が経口的に投与される場合に好ましい担体である。生理食塩水及びデキストロ - ス水溶液は、医薬組成物が静脈内に投与される場合に好ましい担体である。生理食塩水溶液及びデキストロ - ス水溶液及びグリセリン溶液は、好ましく、注射用溶液のための液体担体として使用される。適当な薬学的賦形剤として、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセリンモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノール等が挙げられる。組成物は、所望であれば、少量の加湿剤又は乳化剤、又は pH 緩衝剤も含むことができる。これらの組成物は、溶液剤、懸濁液剤、エマルション剤、錠剤、丸薬、カプセル剤、散剤、徐放性剤形等の形態をとることができる。組成物は、トリグリセリドなどの伝統的結合剤及び担体と共に坐剤として剤形化することができる。経口剤形は、薬学的等級のマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サックカリソナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、その他などの標準的担体を含むことができる。適当な薬学的担体の例は、E.W.Martin による「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。そのような組成物は、患者に適当な投与のための形態を提供するように、治療的有効量の治療剤を、好ましくは精製された形態で、適当な量の担体と一緒に含むであろう。剤形は投与の様式に適すべきである。

30

【0079】

本発明の医薬組成物は、組成物中の最も重要な化合物又は他の JAK 阻害剤ではない、1 種又は 2 種以上の式 (I) の化合物のような 1 種又は 2 種以上の追加の化合物を有効成分として含んでいてもよい。さらに生物学的活性化合物は、ステロイド、ロイコトリエンアンタゴニスト、シクロスボリン又はラバマイシンであってもよい。

40

50

【0080】

本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩（単数又は複数）又は同位体誘導体（単数又は複数）及び他の薬学的に有効な作用剤（単数又は複数）を、一緒に又は別々に投与することができ、別々に投与する場合、これを別々に又は任意の順序で順番に行ってもよい。同じ剤形中で組み合わせる場合、2種の化合物が安定で且つ相互に及び剤形の他の構成要素と適合性でなければならないことは認識されるであろう。別々に剤形化される場合、それらは、そのような化合物のために当技術分野において知られているような様式で、都合よく任意の便利な剤形で提供され得る。

【0081】

式（I）の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体又は式（I）の化合物を含む医薬組成物が、他の薬剤又は薬学的に有効な作用剤との組合せで投与されること及び／又は本発明の医薬組成物がさらにそのような薬剤又は薬学的に有効な作用剤をさらに含むことが本発明の内にさらに含まれる。10

【0082】

この関係で、用語「薬剤又は薬学的に有効な作用剤」は、組織、系、動物又はヒトの、例えば、研究者又は臨床医により求められている生物学的又は医学的応答を引き出すであろう薬剤又は薬学的作用剤を含む。

【0083】

「組み合わされた」又は「組合せで」又は「組合せ」は、機能的共投与と理解されるべきで、ここで、一部の又は全ての化合物は、異なった剤形で、異なった投与様式（例えば、皮下、静脈内又は経口）及び投与時期に、別々に投与され得る。そのような組合せの個々の化合物は、別の医薬組成物で順次に並びに組み合わされた医薬組成物で同時に投与することができる。20

【0084】

例えば、関節リウマチ療法において、他の化学療法剤又は抗体作用剤との組合せが構想される。関節リウマチ療法のために本発明の化合物及びそれらの塩との組合せで使用され得る薬学的に有効な作用剤の適当な例として、アムトルメメチングアシル、ミゾリビン及びリメキソロンなどの免疫抑制剤；エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ、アナキンラ、アバタセプト、リツキシマブなどの抗TNF作用剤；レフルノミドなどのチロシンキナーゼ阻害剤；スブリウムなどのカリクレインアンタゴニスト；オブレルベキンなどのインターロイキン11アゴニスト；インターフェロン-1アゴニスト；N R D - 1 0 1 (Aventis)などのヒアルロン酸アゴニスト；アナキンラなどのインターロイキン1受容体アンタゴニスト；アミプリロース塩酸塩などのCD8アンタゴニスト；リューマコンなどのアミロイド前駆体タンパク質アンタゴニスト；シペマスタットなどの基質メタロプロテアーゼ阻害剤及びメトトレキセート、スファサラキン、シクロスボリンA、ヒドロキシクロロキン、アウラニフィン、アウラチオグルコース、金ナトリウムチオマレート及びペニシラミンなどの他の疾患改善抗リウマチ薬（D M A R D）が挙げられる。30

【0085】

特に、本明細書において定義した治療は、単独療法として適用することができ、又は、本発明の化合物に加えて、従来の外科手術又は放射線療法又は化学療法を含むことができる。したがって、本発明の化合物は、既存の治療剤と組み合わせて癌などの増殖性疾患の治療に使用することができる。組合せで使用される適当な作用剤として、40

(i) アルキル化剤などの医学的腫瘍学で使用される抗増殖性／抗新生物薬剤及びそれらの組合せ（例えばシス-プラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスターード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン及びニトロソウレア）；抗代謝物（例えば、フルオロピリミジン1*i k e* 5 - フルオロウラシル及びテガフル、ラルチトレキシド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア及びゲミシタビンなどの抗葉酸剤）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルブシン、イダルビシン、ミトマイシン-C

50

、ダクチノマイシン及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン) ; 抗有糸分裂作用剤(例えば、ビンクリスチン、ビンプラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなビンカアルカロイド及びパクリタキセル及びタキソテールのようなタキソイド) ; 及びトポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシド及びテニポシド、アムサクリン、トポテカン及びカンプトポテシンのようなエピポドフィロトキシン) ;

(i i) 抗エストロゲン(例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン及びヨードキシフェン)、エストロゲン受容体下方制御剤(例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン(例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及びシプロテロン酢酸塩)、L H R H アンタゴニスト又はL H R H アゴニスト(例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン)、プロゲストゲン(例えばメゲストロール酢酸塩)などの細胞分裂抑制作用剤、アロマターゼ阻害剤(例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール及びエクセメスタンのような)及びフィナステリドなどの5 - レダクターゼの阻害剤;

(i i i) 抗侵襲作用剤(例えば、4 - (6 - クロロ - 2 , 3 - メチレンジオキシアニリノ) - 7 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エトキシ] - 5 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - キナゾリン(A Z D 0 5 3 0)及びN - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - {6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ}チアゾール - 5 - カルボキサミド(ダサチニブ、B M S - 3 5 4 8 2 5)のようなc - S r c キナーゼファミリー阻害剤及びマリマスタットのようなメタロプロテアーゼ阻害剤及びウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤);

(i v) 成長因子機能の阻害剤: 例えば、そのような阻害剤は、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体(例えば抗e r b B 2 抗体トラスツズマブ[ハーセプチン(商標)]及び抗e r b B 1 抗体セツキシマブ[C 2 2 5])を含み; そのような阻害剤は、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮性成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリノプロポキシ)キナゾリン - 4 - アミン(ゲヂチニブ、Z D 1 8 3 9)、N - (3 - エチニルフェニル) - 6 , 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 - アミン(エルロチニブ、O S I - 7 7 4)及び6 - アクリルアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - キナゾリン - 4 - アミン(C I 1 0 3 3)及びラバチニブなどのe r b B 2 チロシンキナーゼ阻害剤などのE G F R ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、イマチニブなどの血小板誘導成長因子ファミリーの阻害剤、セリン / トレオニンキナーゼの阻害剤(例えばファルネシルトランスフェラーーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ(B A Y 4 3 - 9 0 0 6))などのR a s / R a f シグナル伝達阻害剤及びM E K 及び / 又はA k t キナーゼによる細胞シグナル伝達の阻害剤も含む;

(v) 血管内皮増殖因子の効果を阻害するものなどの血管新生抑制剤、例えば、抗静脈内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ(アバスチン(商標))及び、4 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロアニリノ) - 6 - メトキシ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ)キナゾリン(Z D 6 4 7 4; W O 0 1 / 3 2 6 5 1の実施例2)、4 - (4 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 5 - イルオキシ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ)キナゾリン(A Z D 2 1 7 1; W O 0 0 / 4 7 2 1 2の実施例2 4 0)、バタラニブ(P T K 7 8 7; W O 9 8 / 3 5 9 8 5)及びS U 1 1 2 4 8(スニチニブ; W O 0 1 / 6 0 8 1 4)などのV E G F 受容体チロシンキナーゼ阻害剤などの抗血管形成作用剤及び他の機構により作用する化合物(例えばリノミド、インテグリンv 3 機能の阻害剤及びアンジオスタチン);

(v i) 静脈を損傷する作用剤、例えば、コンプレスタチンA 4 及び国際特許出願W O 9 9 / 0 2 1 6 6で開示された化合物など;

(v i i) アンチセンス療法剤、例えばI S I S 2 5 0 3、抗r a s アンチセンス作用剤などの上で挙げた標的指向のもの;

【0086】

(viii) 異常な p53 又は異常な BRCA1 又は BRCA2 などの異常な遺伝子を入れ替える手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌のニトロレダクターゼ酵素を使用するものなどの GDEPT (遺伝子指向酵素プロドラッグ療法) などの手法、及び多剤抵抗性遺伝子療法などの化学療法又は放射線療法に対する患者の抵抗性を増強する手法を含む遺伝子療法の手法；及び

(ix) 免疫治療手法であり、インターロイキン 2、インターロイキン 4 又は顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクションなどの患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるエクスピボ及びインピボの手法、T 細胞不応答を減少させる手法、サイトカイン遺伝子を導入された樹状細胞などの遺伝子を導入された免疫細胞を使用する手法、サイトカイン遺伝子を導入された腫瘍細胞系統を使用する手法及び抗イデオタイプ抗体を使用する手法を含む手法

が挙げられる。

【0087】

さらに、WO-A2009/008992 及び WO-A2007/107318) で開示された組合せ処理は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0088】

したがって、そのような組合せの個々の化合物は、別の医薬組成物で順に投与されても組み合わされた医薬組成物で同時に投与されてもどちらでもよい。

【0089】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、非経口的（皮下、筋肉内及び静脈内を含む）、眼内（眼科の）、肺（経鼻又は経口腔吸入）、又は鼻腔投与に適した組成物を含むが、任意の所与の場合に最も適当な経路は、治療される状態の性質及び重症度並びに有効成分の性質によるであろう。それらは、単位剤形で便利に提供すること及び調剤の技術分野において周知の任意の方法より調製することができる。

【0090】

実用において、式(I)の化合物は、従来の製薬配合技法に従って、有効成分として薬学的担体と密に混合して組み合わせることができる。担体は、投与のための所望の調製形態に依存して広範囲の形態、例えば、経口又は非経口（静脈内を含む）の形態をとることができ。経口投与形態のための組成物の製剤において、例えば、懸濁液剤、エリキシル及び溶液剤などの経口液体製剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、着色剤などの任意の通常の薬学的媒体を使用することができ；又は散剤、硬質及び軟質カプセル剤及び錠剤などの経口固体製剤の場合は、デンプン、糖類、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を使用することができるが、固体の経口製剤が液体製剤よりも好ましい。

【0091】

固体の薬学的担体が使用されるのが明らかな場合には、錠剤及びカプセルが、投与し易いという理由で、最も有利な経口投与単位形態を提供する。所望であれば、錠剤を標準的水性又は非水性技法によりコートすることができる。そのような組成物及び製剤は、少なくとも 0.1 パーセントの有効な化合物を含有すべきである。これらの組成物中における有効な化合物のパーセンテージは、いうまでもなく、変化させることができて、都合よく単位の重量の約 2 パーセントから約 60 パーセントの間にすることができる。そのような治療的に有用な組成物中の有効な化合物の量は、効果的な用量が得られるような量である。有効な化合物は、鼻腔内に、例えば、液滴又は噴霧で投与することもできる。

【0092】

錠剤、丸薬、カプセル等は、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプン又はゼラチンなどの結合剤；ニリン酸カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及びスクロース、ラクトース又はサッカリンなどの甘味剤も含有することができる。用量単位形態がカプセルである場合、それは、上のタイプの材料に加えて、油脂などの液体

担体を含有することができる。

【0093】

他の種々の材料が、コーティングとして又は用量単位の物理的形態を改良するために存在することもできる。例えば、錠剤は、シェラック、蔗糖又は両方でコートすることもできる。シロップ又はエリキシル剤は、有効成分に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素及びチェリー又はオレンジの香りなどの着香剤を含有することもできる。

【0094】

式(I)の化合物は、非経口的に投与することもできる。これらの有効な化合物の溶液又は懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適当に混合して水中で調製することができる。分散液剤は、グリセリン、液体ポリエチレングリコール及び油中のそれらの混合物で調製することができる。通常の貯蔵及び使用の条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防止するために防腐剤を含有する。

10

【0095】

注射用の使用に適した薬学的形態として、滅菌注射用溶液又は分散液の即時調合製剤のための滅菌水溶液又は分散液及び滅菌散剤が挙げられる。全ての場合に、形態は滅菌されていなければならず、注射し易い程度に流体でなければならない。それは、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌及びカビなどの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセリン、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール)、適当なそれらの混合物及び植物油を含有する溶媒又は分散媒体であってもよい。

20

【0096】

哺乳動物、特にヒトに、本発明の化合物の効果的な用量を提供するために、任意の適当な投与経路を使用することができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口的、眼内、肺、鼻腔等を使用することができる。投与形態として、錠剤、トローチ、分散液剤、懸濁液剤、溶液剤、カプセル剤、クリーム剤、軟膏、エアロゾル剤等が挙げられる。好ましくは、式(I)の化合物は経口的に投与される。

20

【0097】

使用される有効成分の効果的な用量は、使用される特定の化合物、投与様式、治療される状態及び治療される状態の重症度に応じて変化させることができる。そのような用量は、当業者により容易に確認され得る。

30

【0098】

本発明の化合物の治療的有効量は、例えば、動物の年齢及び体重、治療が必要な詳細な状態及びその重症度、剤形の性質及び投与経路を含む多数の要因に通常依存するであろう。しかしながら、炎症性疾患、例えば関節リウマチ(RA)の治療のための式(I)の化合物の有効量は、一般的に1日当たり0.1から100mg以上/kg(受容者の体重;哺乳動物)の範囲内、通常1日当たり1から10mg/kg(体重)の範囲内であろう。したがって、70kgの成長した哺乳動物について、1日当たりの現実的な量は、通常70から700mgであり、この量は、1日当たり1回の用量で、又は毎日の合計用量が同じであるようにして、通常それより多い回数(2、3、4、5又は6など)の1日当たりの分割用量で与えることができる。有効量のそれらの薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ又はその代謝物は、式(I)の化合物それ自体の有効量の比率として決定することができる。同様な用量が上で言及した他の状態の治療にも適当であろうと想定される。

40

【0099】

本明細書において使用する用語「有効量」は、組織、系、動物又はヒトの、例えば、研究者又は臨床医により求められている生物学的又は医学的応答を引き出すであろう薬剤又は薬学的作用剤の量を意味する。

【0100】

さらに、用語「治療的有効量」は、そのような量を受けたことがない対応する被験者と比較して、改善された治療、治癒、予防、又は疾患、障害、若しくは副作用の改善、又は

50

疾患若しくは障害の進行速度の低下を生じる任意の量を意味する。この用語は、正常な生理学的機能を増強するために効果的な量もその範囲内に含む。

【0101】

本発明の他の側面は、医薬として使用するための本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体である。

【0102】

本発明の他の側面は、JAKと関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法において使用するための本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体である。

【0103】

本発明の関係で、JAKと関連する疾患又は障害は、JAKが関与する疾患又は障害と定義される。

【0104】

疾患又は障害がJAKと関連する好ましい実施態様は、免疫学的、炎症性、自己免疫、又はアレルギー性の障害若しくは疾患、又は移植拒絶又は移植片対宿主病である。

【0105】

その結果として、本発明の他の側面は、免疫学的、炎症性、自己免疫、若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患、又は移植拒絶又は移植片対宿主病を治療又は予防する方法において使用するための本発明の化合物又は薬学的に許容可能なそれらの塩である。

【0106】

組織及び器官の炎症は、広範囲の障害及び疾患及びある変異において起こり、受容体のサイトカインファミリーの活性化から生じる。JAKの活性化と関連する典型的炎症性障害は、放射線曝露による皮膚炎症と、喘息、アレルギー性炎症及び慢性炎症とを含むが、これらに限定されない。

【0107】

本発明によれば、自己免疫疾患は、身体の、それ自体の構成要素、例えばタンパク質、脂質又はDNAに対する免疫反応により、少なくとも部分的には誘発される疾患である。器官特異的自己免疫障害の例は、胰に影響するインスリン依存性糖尿病（I型）、甲状腺に影響する橋本甲状腺炎及びグレーブス病、胃に影響する悪性貧血、副腎に影響するクッシング病及びアジソン病、肝臓に影響する慢性活動性肝炎；多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、腹腔疾患、乾癬、炎症性腸疾患（IBD）及び強直性脊椎炎である。非器官特異的自己免疫障害の例は、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性ループス及び重症筋無力症である。

【0108】

I型糖尿病は、ランゲルハンス島のインスリンを分泌する細胞に対する自己反応性T細胞の選択的攻撃の結果として起こる。この疾患においてJAK3を標的とすることは、JAK経路を通してシグナルを送る複数のサイトカインが、細胞のT細胞媒介自己免疫破壊に関与することが知られているという観察に基づく。実際、JAK3阻害剤、JANE-X-1は、I型糖尿病のNODマウスマルクモデルにおいて自発的自己免疫糖尿病の発症を予防することが示された。

【0109】

好ましい実施態様において、自己免疫疾患は、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD；クローグン病及び潰瘍性大腸炎）、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）及び多発性硬化症（MS）からなる群から選択される。

【0110】

関節リウマチ（RA）は、世界の人口の約1%が罹患する慢性で進行性の、身体を衰弱させる炎症性疾患である。RAは、主として手及び足の小さい関節を襲う対称的な多関節の関節炎である。滑膜、関節壁における炎症に加えて、パンヌスと呼ばれる組織の攻撃前面が、局所関節の構造に侵襲してそれを破壊する（Firestein 2003, Nature 423: 356-361）。

10

20

30

40

50

【0111】

炎症性腸疾患（IBD）は、慢性の再発する腸の炎症により特徴づけられる。IBDは、クローン病と潰瘍性大腸炎の表現型に細分される。クローン病は末端回腸及び結腸を最も頻繁に襲い、経壁であり及び不連続である。対照的に、潰瘍性大腸炎においては、炎症は連続しており、直腸及び結腸の粘膜層に限定される。直腸及び結腸に限定された症例の約10%において、クローン病か潰瘍性大腸炎かの明確な分類はできず、「不定型大腸炎」と命名された。両疾患とも皮膚、眼、又は関節という腸外の炎症を含む。好中球に誘発される傷害は、好中球移動阻害剤の使用により予防することができる（Asakura et al., 2007, World J Gastroenterol. 13(15): 2145-9）。

10

【0112】

乾癬は、人口の約2%を襲う慢性炎症性の皮膚病である。それは通常、頭皮、肘及び膝に見出される赤い、鱗状の皮膚断片により特徴づけられ、重症関節炎と関連することもある。病変は、異常なケラチノサイト増殖及び炎症性細胞の真皮及び表皮中への浸潤により引き起こされる（Schoen et al., 2005, New Engl. J. Med. 352: 1899-1912）。

【0113】

全身性エリテマトーデス（SLE）は、T細胞に媒介されたB細胞活性化により発生する慢性炎症性疾患であり、それは糸球体腎炎及び腎不全を生じる。ヒトSLEは、長く持続する自己反応性CD4+記憶細胞の膨張により初期段階で特徴づけられる（D'Cruz et al., 2007, Lancet 369(9561): 587-596）。

20

【0114】

多発性硬化症（MS）は、炎症性の脱髓神経疾患である。それは、CD4+1型ヘルパーT細胞により媒介される自己免疫障害と考えられていたが、最近の研究により他の免疫細胞の役割が示された（Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301）。

【0115】

肥満細胞は、JAK3を発現し、JAK3は、炎症性メディエーターの放出を含むIgEに媒介される肥満細胞応答の最も重要な制御因子である。JAK3は、肥満細胞に媒介されるアレルギー反応の治療における有効な標的であることが示された。肥満細胞活性化と関連するアレルギー性障害は、アレルギー性結膜炎（枯草熱）、アレルギー性じんま疹（蕁麻疹）及び血管浮腫、アレルギー性喘息及びアナフィラキシー、例えばアナフィラキシーショックなどのI型即時型過敏性反応を含む。これらの障害は、JAK3活性の阻害により、例えば、本発明によるJAK3阻害剤の投与により治療又は予防することができる。

30

【0116】

移植拒絶（同種移植移植拒絶）として、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚及び角膜の移植に続く急性及び慢性同種移植拒絶が挙げられるが、これらに限定されない。T細胞は、同種移植拒絶の応答の特異的免疫において、中心的役割を演じることが知られている。超急性、急性及び慢性の器官移植拒絶は、治療することができる。超急性拒絶は、移植後数分以内に起こる。急性拒絶は、一般的に移植後6から12ヶ月以内に起こる。超急性及び急性拒絶は、免疫抑制剤で治療される場合、典型的には可逆的である。器官機能が次第に失われることにより特徴づけられる慢性拒絶は、移植後何時でも起こり得るので移植受容者にとって、ずっと続く心配である。

40

【0117】

移植片対宿主病（GVHD）は、同種骨髄移植（BMT）における主要な合併症である。GVHDは、組織適合性複合体系における受容者の差を認識して反応する供与体のT細胞に惹起され、重大な罹患率及び死亡率を生じる。JAK3は、GVHDの誘導及びJAK3阻害剤、JANEX-1を用いる治療において最も重要な役割を演じ、GVHDの重症度を軽減することが示された（Cetkovic-Cvrlje and Ucken

50

, 2004で総説された)。

【0118】

好みの実施態様において、炎症性疾患は眼疾患である。

【0119】

乾燥眼症候群 (DES、乾性角結膜炎としても知られる) は、眼科医により治療される最もありふれた障害の1つである。DESは機能障害涙液症候群と称されることもある (Jackson, 2009. Canadian Journal Ophthalmology 44(4), 385-394)。DESは、20から45歳の間の人口の10%までに影響し、このパーセンテージは年齢と共に上昇する。広範囲の人工涙液製品が利用可能であるが、これらの製品は症状の一時的救済を提供するだけである。そのようなわけで、乾燥眼を治療するための作用剤、組成物及び治療方法の必要性がある。

10

【0120】

本明細書において使用する、「乾燥眼障害」は、乾燥眼を「眼の表面に潜在的損傷と共に、不快な症状、視覚障害及び涙液膜の不安定を生じる涙液及び眼の表面の多元的な疾患」と定義した乾燥眼ワークショップ (DEWS) の最近の公式報告でまとめられた疾患状態を包含することを意図する。それは涙液フィルムの増大した重量オスモル濃度及び眼の表面の炎症を伴う (Lemp, 2007. 'The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop')、The Ocular Surface, 5(2), 75-92)。乾燥眼は、乾性角結膜炎と称されることもある。幾つかの実施態様において、乾燥眼障害の治療は、眼の不快、視覚障害、涙液膜の不安定、涙液の超重量オスモル濃度及び眼の表面の炎症などの乾燥眼障害の特定の症状を緩和することを含む。

20

【0121】

ブドウ膜炎は、眼内炎症の最も一般的な形態であり、依然として視覚喪失の大きな原因である。ブドウ膜炎のための現在の治療は、重い副作用がある全身的薬物療法を使用し、世界的に免疫抑制である。臨床的に、非感染性ブドウ膜炎の慢性進行性の又は再発性の形態は、局所的及び/又は全身的にコルチコステロイドで治療される。それに加えて、シクロスルホン及びラバマイシンなどのマクロライドも使用され、場合によっては、シクロホスファミド及びクロラムブシリなどの細胞傷害性作用剤及びアザチオプリン、メトトレキセート及びレフルノミドなどの抗代謝物質も使用される (Srivastava et al., 2010. Uveitis: Mechanisms and recent advances in therapy. Clinica Chimica Acta, doi:10.1016/j.cca.2010.04.017)。

30

【0122】

さらに眼疾患、組合せ処理及び投与経路が、例えば、参照により本明細書に組み込まれるWO-A 2010/039939に記載されている。

【0123】

さらに好みの実施態様において、JAKと関連する疾患又は障害は、増殖性疾患、特に癌である。

40

【0124】

特にJAKと関連する疾患及び障害は、増殖性障害又は疾患、特に癌である。

【0125】

それ故、本発明の他の側面は、増殖性疾患、特に癌を治療又は予防する方法において使用するための本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体である。

【0126】

癌は、異常細胞の制御されない成長及び転移により特徴づけられる疾患群を含む。癌の全てのタイプは、一般的に、細胞の成長、分裂及び生存の制御に何らかの異常を含み、細

50

胞の悪性の成長が起こる。細胞の前記悪性の成長の原因となる最も重要な要因は、成長シグナルとの無関係、抗成長シグナルに対する不感性、アポトーシスの回避、際限のない複製能力、継続する血管新生、組織侵襲及び転移及びゲノムの不安定性である(Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57 - 70)。

【0127】

典型的には、癌は、血液癌(例えば白血病及びリンパ腫)及び肉腫及び癌などの固形癌(例えば、脳、乳房、肺、結腸、胃、肝臓、胰、前立腺、卵巣の癌)に分類される。

【0128】

本発明のJAK阻害剤は、皮膚癌及びリンパ腫及び白血病などの血液の悪性腫瘍を含むある種の悪性腫瘍の治療にも有用であり得る。

10

【0129】

特に、JAK-STATのシグナル伝達経路が例えばJAK3の活性化により活性化されている癌は、JAK3阻害剤を用いる治療に応答することが期待される。JAK3変異を宿す癌の例は、急性巨核芽球性白血病である(AMKL)(Walters et al., 2006. Cancer Cell 10(1): 65 - 75) and breast cancer(Jeong et al., 2008. Clin. Cancer Res. 14, 3716 - 3721)。

20

【0130】

増殖性疾患又は障害は、真性赤血球增多症(PV)などの骨髄増殖性障害(MPD)で観察される増大した細胞複製刺激活性により特徴づけられる疾患群を含む。

【0131】

本発明のさらに他の側面は、JAKと関連する疾患及び障害の治療又は予防のための医薬の製造のための本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の使用である。

30

【0132】

本発明のさらに他の側面は、本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の、免疫学的、炎症性、自己免疫、若しくはアレルギー性の障害若しくは疾患、又は移植拒絶、又は移植片対宿主病を治療又は予防する医薬の製造のための使用である。

30

【0133】

本発明のさらに他の側面は、本発明の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の、増殖性疾患、特に癌を治療又は予防する医薬の製造のための使用である。

【0134】

本発明のこれらの使用の関係で、JAKと関連する疾患及び障害は、上で定義した通りである。

【0135】

本発明のさらに他の側面は、JAKと関連する疾患及び障害からなる群から選択される状態の1つ又は2つ以上を、必要がある哺乳動物患者において、治療、制御、遅延、又は予防するための方法であり、ここで、該方法は、本発明による化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の治療的有効量を前記患者に投与することを含む。

40

【0136】

本発明のさらに他の側面は、免疫学的、炎症性、自己免疫、又はアレルギー性の障害若しくは疾患又は移植拒絶又は移植片対宿主病からなる群から選択される状態の1つ又は2つ以上を、必要がある哺乳動物患者において、治療、制御、遅延、又は予防するための方法であり、ここで、該方法は、本発明による化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の治療的有効量を前記患者に投与することを含む。

【0137】

本発明のさらに他の側面は、増殖性疾患、特に癌を、必要がある哺乳動物患者において

50

、治療、制御、遅延、又は予防するための方法であり、ここで、該方法は、本発明による化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩若しくは同位体誘導体の治療的有効量を前記患者に投与することを含む。

【0138】

本発明のこれら的方法の関係で、JAKと関連する疾患及び障害は、上で定義した通りである。

【0139】

本明細書において使用する、用語「治療する」又は「治療」は、全てのプロセスに関連することを意図し、ここで、疾患の進行の遅延、一時停止、抑止又は停止があつてもよいが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示さない。

10

【0140】

本発明の医薬組成物に関する上で論じた全ての実施態様は、本発明の上記の第1の若しくは第2の医学的使用又は方法にも適用される。

【0141】

本発明の化合物を調製するための一般的な方法は、当技術分野において知られている(WO 2006/117560 A1からのように)。以下の実験の部に、当技術分野において当業者に知られた方法、特に反応性官能基を保護又は官能基を活性化する方法を使用する類似の方法で使用することもできる調製方法が記載を記載する。

【実施例】

【0142】

分析方法

LCMSは、Agilent 1100で実施し、UPLCMSは、Waters UPLINARY、水及びACN(0.1%ギ酸-低pH、0.1%アンモニア-高pH)、3μLの注入体積で実施した。波長は254及び210nmであった。

方法A UPLC 低pH

方法B UPLC 高pH

カラム：Waters Acuity UPLC BEH C18、30×2.1mm、1.7mm。流速0.5mL/分

20

【0143】

【表1】

30

表1

時間(分)	水(%)	ACN(%)
0.00	95.0	5.0
0.20	95.0	5.0
1.00	5.0	95.0
1.50	5.0	95.0
1.70	95.0	5.0
2.70	95.0	5.0

40

【0144】

方法C LCMS低pH

方法D LCMS高pH

カラム：Phenomenex Geffeni-C18、3×30mm、3ミクロン。流速：1.2mL/分

【0145】

【表2】

表2

時間(分)	水(%)	ACN(%)
0. 0 0	9 5. 0	5. 0
3. 0 0	5. 0	9 5. 0
4. 5 0	5. 0	9 5. 0
4. 6 0	9 5. 0	5. 0
5. 0 0	S T O P	

10

【0146】

方法E L C M S 低pH 16分

カラム: Phenomenex Gemini - C18、4.6×150mm、5ミクロン。流速: 1.0mL/分。低pH

【0147】

【表3】

表3

時間(分)	水(%)	ACN(%)
0. 0 0	9 5. 0	5. 0
1 1. 0 0	5. 0	9 5. 0
1 3. 0 0	5. 0	9 5. 0
1 3. 0 1	9 5. 0	5. 0
1 6. 0 0	9 5. 0	5. 0

20

【0148】

方法F: UPLC 高いpH 6分

カラム: Waters Acuity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7ミクロン。流速: 0.5mL/分。低pH

30

【0149】

【表4】

表4

時間(分)	水(%)	ACN(%)
0. 0 0	9 5. 0	5. 0
0. 2 0	9 5. 0	5. 0
4. 2 0	5. 0	9 5. 0
4. 7 0	5. 0	9 5. 0
4. 7 5	9 5. 0	5. 0
6. 0 0	9 5. 0	5. 0

40

【0150】

【表5】

ACN	アセトニトリル
Ar	アリール
Aq	水性
Boc	Tert-ブトキシカルボニル
brs	広幅一重線
d	二重線
dd	二重二重線
DCM	ジクロロメタン
DIP EA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	N,N'-ジメチルスルホキシド
DP	薬剤プルダウン
DTT	ジチオスレイトール
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
EtOAc	酢酸エチル
当量	当量
g	グラム
h	時間
HATU	N,N,N',N'-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HCl	塩酸
H ₂ O	水
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hz	ヘルツ
IC ₅₀	50%最大阻害濃度
IPA	プロパン-2-オール
iPr	イソプロピル
J	カップリング定数

10

20

30

L	リットル
L C - M S	液体クロマトグラフィー質量分析法
m	多重線
M	モル
M e O H	メタノール
m g	ミリグラム
M g S O ₄	硫酸マグネシウム
M i n	分
mL	ミリリットル
Mm	ミリメートル
Mm o l	ミリモル
m o l %	モルパーセント
μ L	マイクロリットル
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム
Nm	ナノメートル
P B S	リン酸緩衝液生理食塩水
R p m	1分当たりの回転
R T	保持時間
s a t.	飽和した
s	一重線
t d	三重線二重線
t	三重線

10

20

30

【0151】

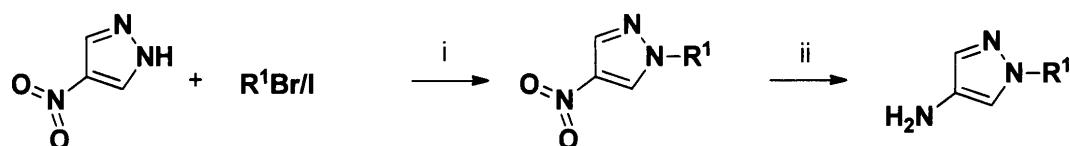
実験の部

本発明の化合物を合成する典型的経路の簡単な説明を、下でスキーム A 1 から A 4 に示す。

【0152】

スキーム A 1

【化6】

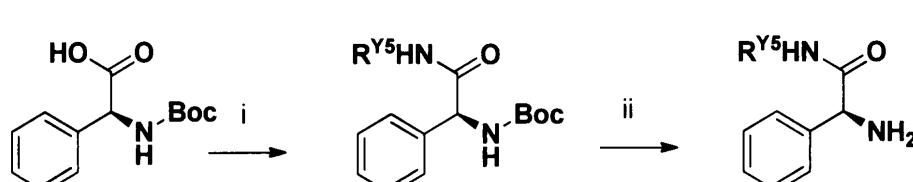


40

【0153】

スキーム A 2

【化7】



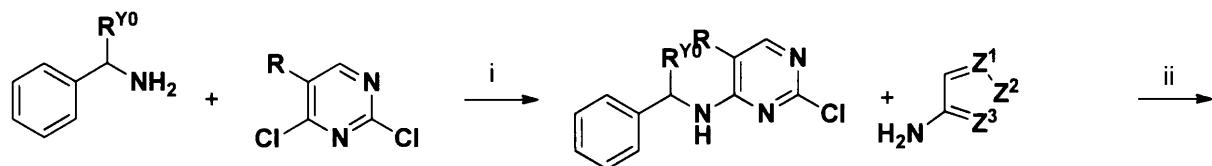
条件 i) R^{Y5}NH₂、HATU、DIPPEA、DMF。ii) TFA、DCM

50

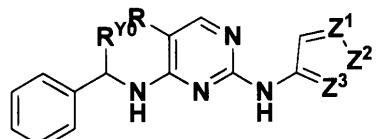
【0154】

スキームA3

【化8】



10



条件 i) I P A、D I P E A、R T、2 4 h。ii) I P A、H C l、8 0 °C、2 4 h

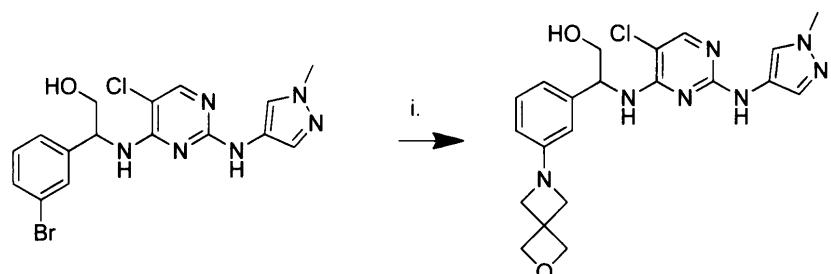
式(I)においてn = 1の化合物は同様に調製することができる。

【0155】

スキームA4

【化9】

20



条件 i) P d ₂ (d b a) ₃、キサントホス、C s C O ₂、スピロモルホリン、1,4-ジオキサン。

【0156】

4-アミノ-1-N-アルキル化-ピラゾール合成の一般的手順

スキームA1

ステップ1

4-ニトロピラゾール(1.0当量)、炭酸カリウム(2.0当量)及びアルキル化試薬(1.1当量)のアセトニトリル(10 v o l)中の溶液を、60 °Cで18 h加熱した。室温に冷却した後、混合物をE t O A cで希釈して水で洗浄した。有機相を集めて、乾燥し(Mg S O ₄)及び真空で濃縮した。

【0157】

ステップ2

粗ニトロ残渣をメタノール(50 v o l)に溶解し、パラジウム炭素(10% w t)を加えて、反応混合物をH₂雰囲気下で18 h攪拌した。生じた混合物をセライトを通して濾過して、濾液を真空で濃縮し、所望の生成物を得た。

【0158】

アミド置換ベンジルアミンを調製する一般的手順

スキームA2、ステップ1

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-2-フェニルグリシン(1当量)のD M F(2 m l)中の攪拌されている溶液に、適切なアミン(1.1当量)、H A T U(1.3当量)及びD I P E A(2当量)を加えた。次に、反応液を1 h室温で攪拌した。反応

40

50

液を D C M で希釈して水で洗浄し、疎水性フリットを使用して乾燥して真空中で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (30 g、C18カラム、ギ酸水溶液中のギ酸を添加した 5 % ~ 95 % A C N を用いて) により所望のアミドを得た。

【0159】

スキーム A 2、ステップ 2

B O C - アミノメチルアミドを T F A / D C M (1 : 4) 中で 1 h 室温で攪拌した。反応液をトシリ酸 S P E カートリッジに負荷して、生成物を洗浄した後、メタノール中 2 N アンモニアで溶出した。有機物を真空中で除去して所望の生成物を得た。

【0160】

スキーム A 3

ステップ 1

中間体 N - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - ベンジルアミンの一般的合成

2, 4 - ジクロロ - 5 - フルオロピリミジン (1.0 当量) 及び D I P E A (2.0 当量) のプロパン - 2 - オール (10 v o l) 中の溶液に、0 で置換ベンジルアミン (1.0 当量) を滴下して、その結果生じた混合物を終夜室温で攪拌した。次に反応混合物を E t O A c (20 v o l) 及び水 (20 v o l) 及び塩水 (10 v o l) で希釈した。有機層を集め、脱水し (M g S O 4) 減圧下で濃縮した。

【0161】

中間体 N - (2 - クロロ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) - ベンジルアミンの一般的合成

2, 4, 5 - トリクロロピリミジン (1.0 当量) 及び D I P E A (2.0 当量) のプロパン - 2 - オール (10 v o l) 中の溶液に、0 で置換ベンジルアミン (1.0 当量) を滴下し、その結果生じた混合物を終夜室温で攪拌した。次に反応混合物を E t O A c (20 v o l) 及び水 (20 v o l) 及び塩水 (10 v o l) で希釈した。有機層を集め脱水し (M g S O 4) 、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。

【0162】

中間体 N - (2 - クロロ - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) - ベンジルアミンの一般的合成

2, 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン (1.0 当量) 及び D I P E A (2.0 当量) のプロパン - 2 - オール (10 v o l) 中の溶液に、0 で置換ベンジルアミン (1.0 当量) を滴下し、その結果生じた混合物を終夜室温で攪拌した。次に反応混合物を E t O A c (20 v o l) 及び水 (20 v o l) 及び塩水 (10 v o l) で希釈した。有機層を集め脱水し (M g S O 4) 、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。

【0163】

試験化合物の一般的合成

スキーム A 3

ステップ 2

N - (2 - クロロ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) - ベンジルアミン、置換された 1 H - ピラゾール - 4 - アミン (1.0 当量) 及び 4 M H C l のジオキサン (0.1 当量) の混合物を、80 で 18 h プロパン - 2 - オール (5 v o l) 中で攪拌した。次に反応混合物を E t O A c (20 v o l) 及び N a H C O 3 (10 v o l) で希釈して、有機相を集め脱水し (M g S O 4) 、蒸発させて所望の生成物を得た。生成物を、必要がある場合には、さらにフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / 石油) 又は H P L C によりさらに精製した。

【0164】

アミン置換試験化合物を調製する一般的手順

スキーム A 4

臭化アリール (1.0 当量) 、スピロモルホリン (1.5 当量) 、P d 2 (d b a) 3 (0.01 当量) 、キサントホス (0.05 当量) 及び炭酸セシウム (3.0 当量) の懸

10

20

30

40

50

濁液を、脱ガスした 1, 4 - デオキサン (10 v o l) 中で終夜還流させた。混合物を冷却して濾過し、濾液を P S - S H カートリッジに通し、次に溶媒を真空で除去した。精製は、逆相クロマトグラフィーにより達成することができる。

【 0 1 6 5 】

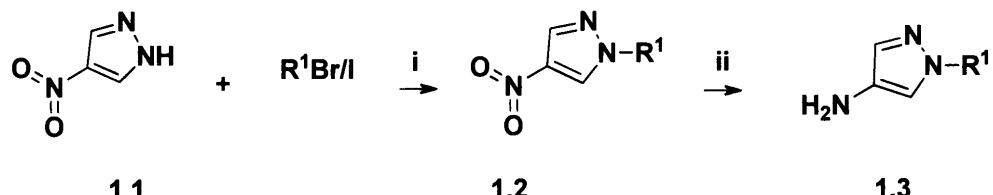
本発明の化倉物の倉成典型的経路のさらに詳細な説明を以下に示す。

[0 1 6 6]

4 - アミノ - 1 - N - アルキル化 - ピラゾール 1 . 3 の合成の一般的手順

スキーム1

【化 1 0 】



条件 i) K_2CO_3 、 $\text{ACN}60^\circ\text{C}$ 、18 h。ii) 10% Pd/C、 H_2 、MeOH、RT、18 h。

【 0 1 6 7 】

ステップ 1

4 - ニトロピラゾール(1.0当量)、炭酸カリウム(2.0当量)及びアルキル化試薬(1.1当量)のACN(10vol)中の溶液を、60°で18h加熱した。室温に冷却した後、混合物をEtOAcで希釈して水で洗浄した。有機相を集めて脱水し(MgSO₄)、真空で濃縮した。

[0 1 6 8]

ステップ?

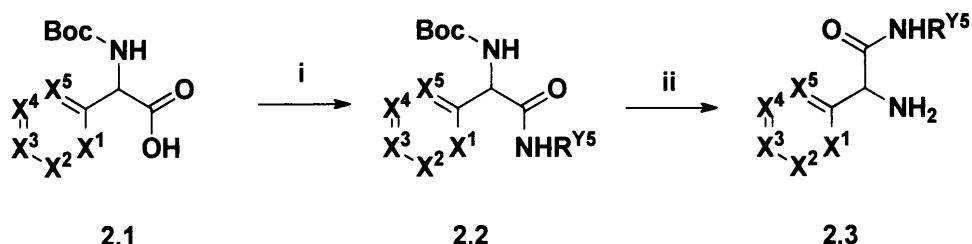
アルキル化されたニトロピラゾール1,2をMeOH(50vol)に溶解し、パラジウム炭素(10%wt)を添加して、反応混合物をH₂雰囲気下で18h攪拌した。生じた混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空で濃縮して所望の生成物を得た。

【 0 1 6 9 】

アミド置換ベンジルアミン2,3を調製するための一般的手順

スキ - ム 2

【化 1 1】



条件 i) R Y 5 NH₂、HATU、DIPPEA、DMF、RT、1 h ii) TFA、DCM、1 h

[0 1 7 0]

ステップ 1

2.1(1.0当量)のDMF(2mL)中の攪拌されている溶液に、適切なアミンR^Y₅NH₂(1.1当量)、HATU(1.3当量)及びDIPSEA(2.0当量)を加えた。次に反応混合物を1h室温で攪拌した。反応混合物をDCMで希釈して水で洗浄し、疎水性フリットを使用して脱水し、真空で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィー(30g C18カラム、ギ酸水溶液中のギ酸を添加した5%~95%ACNを用いて

)により所望のアミド 2 . 2 を得た。

【0171】

ステップ2

アミド 2 . 2 を T F A / D C M (1 : 4) 中で 1 h 室温で攪拌した。反応混合物をトシリ酸 S P E カートリッジに負荷して、M e O H で洗浄後、生成物を M e O H 中の 2 N アンモニアで溶出させた。有機物を真空で除去して所望の生成物 2 . 3 を得た。

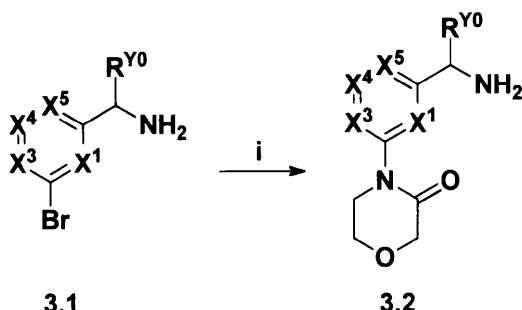
【0172】

モルホリノン置換ベンジルアミン 3 . 2 を調製するための一般的手順

スキーム3

【化12】

10



20

条件 i) C u I 、モルホリン - 3 - オン、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン、K₂CO₃、1 , 4 - ジオキサン

【0173】

臭化アリール 3 . 1 (1 . 0 当量) 、モルホリン - 3 - オン (1 . 2 5 当量) 、C u I (0 . 2 当量) 、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン (0 . 4 当量) 及び K₂CO₃ (2 . 0 当量) をジオキサン中で 1 1 0 ℃ に 1 8 h 加熱した。反応混合物を冷却し、水及び E t O A C で希釈した。有機層をすすぎ (水、塩水) 、脱水して (M g S O₄) 濃縮し、3 . 2 を得た。

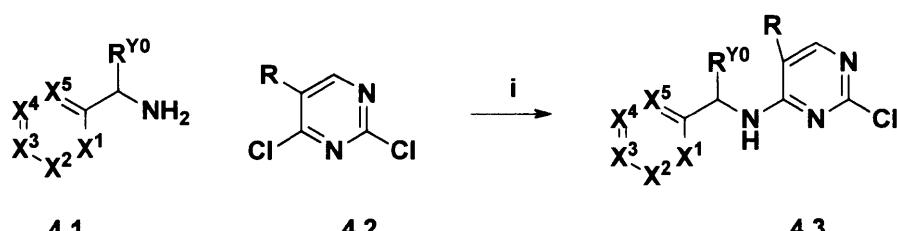
【0174】

中間体 4 . 3 の一般的合成

30

スキーム4

【化13】



40

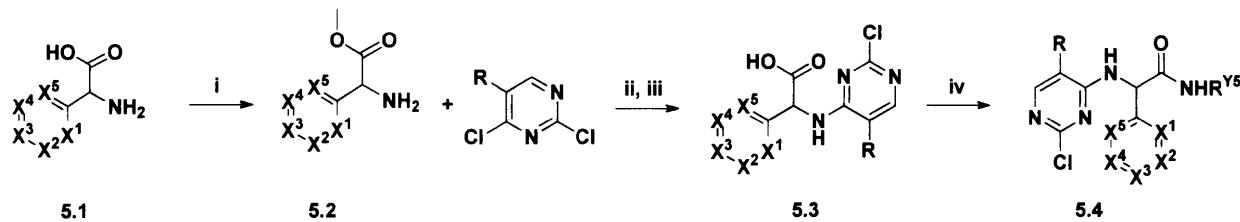
条件 i) I P A 、D I P E A 、R T 、1 8 h 。

【0175】

2 , 4 - ジクロロ - 5 - 置換ピリミジン 4 . 2 (1 . 0 当量) 及び D I P E A (2 . 0 当量) の I P A (1 0 v o l) 中の溶液に、置換ベンジルアミン 4 . 1 (1 . 0 当量) を 0 ℃ で滴下して、その結果生じた混合物を終夜室温で攪拌した。反応混合物を水で希釈して、その結果生じた 4 . 3 の沈殿を濾過により捕集するか、又は E t O A c (2 0 v o l) 及び水 (2 0 v o l) 及び塩水 (1 0 v o l) で希釈した。有機層を集めて脱水し (M g S O₄) 、減圧下で濃縮して 4 . 3 を得た。必要な場合には、精製をシリカフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c - 石油エーテルグラジエント) により実施した。

【0176】

50

アミド置換中間体 5 . 4 を調製する代替手順スキーム 5【化 1 4】

5.1

5.2

5.3

5.4

10

条件 i) AcCl、MeOH、80
 ii) D I P E A、I P A、R T、24 h
 iii) 1 M LiOH、MeOH、R T、24 h
 iv) R^YNH_2 、H A T U、D I P E A、D M F

【0177】ステップ 1

アミノ酸 5 . 1 (1 . 0 当量) の MeOH (2 mL) 中の攪拌されている溶液に、塩化アセチル (2 . 0 当量) を加えた。反応混合物を 15 分間室温で次に 80 度終夜攪拌した。反応混合物を真空で濃縮し、残渣を飽和 NaHCO_3 で中和して EtOAc に抽出し、アミノエステル 5 . 2 を得た。

【0178】ステップ 2

アミノエステル 5 . 2 (1 . 2 当量) を、2 , 4 , -ジクロロ-5 - 置換ピリミジン (1 . 0 当量) 及び D I P E A (2 . 5 当量) の I P A 中の、攪拌され冷却されている (0) 溶液に加えた。反応混合物を室温に温まるに任せて終夜攪拌した。反応混合物を水及び EtOAc で希釈した。有機層をすすぎ (塩水) 、脱水して (MgSO₄) 真空で濃縮し、残渣を得て、それをさらに精製せずに使用した。

【0179】ステップ 3

ステップ 2 からの残渣を MeOH に溶解して、室温で 1 M LiOH (3 . 0 当量) により処理した。反応混合物を終夜室温で攪拌し、次に 2 M HCl で中和し、濃縮してエーテルを加えて粉碎し、酸 5 . 3 をオフホワイトの固体として得た。

【0180】ステップ 4

酸 5 . 3 (1 . 0 当量) の D M F (2 mL) 中の攪拌されている溶液に、適切なアミン R^YNH_2 (1 . 1 当量) 、H A T U (1 . 3 当量) 及び D I P E A (2 . 0 当量) を加えた。次に反応混合物を 1 h 室温で攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (30 g C18 カラム、アンモニア水溶液を添加した 5 % ~ 95 % ACN のアンモニア) により、所望のアミド 5 . 4 を得た。

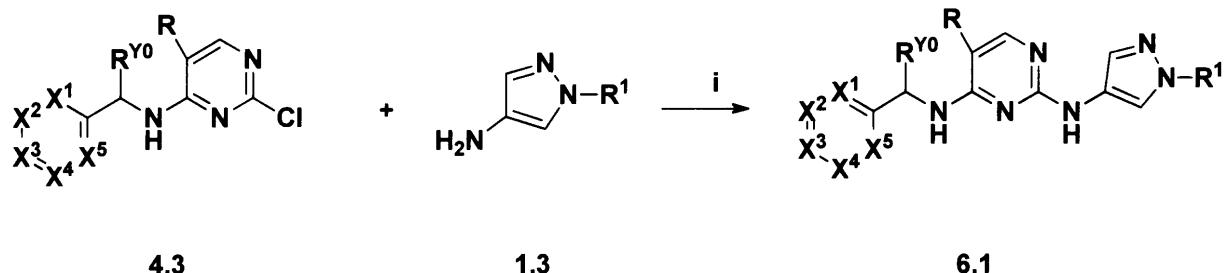
【0181】試験化合物 6 . 1 の一般的合成スキーム 6

20

30

40

【化15】



10

条件 i) IPA、HCl、80°、18 h

【0182】

2-クロロピリミジン中間体4.3(1.0当量)、置換された1H-ピラゾール-4-アミン1.3(1.0当量)及び4M HClのジオキサン(0.1当量)中の混合物を、IPA(5 vol)中80°で18 h攪拌した。次に反応混合物をEtOAc(20 vol)及びNaHCO₃(10 vol)で希釈して、有機相を集めて脱水し(MgSO₄)、濃縮して所望の試験化合物6.1を得、必要がある場合には、それをフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油)又はHPLCによりさらに精製した。

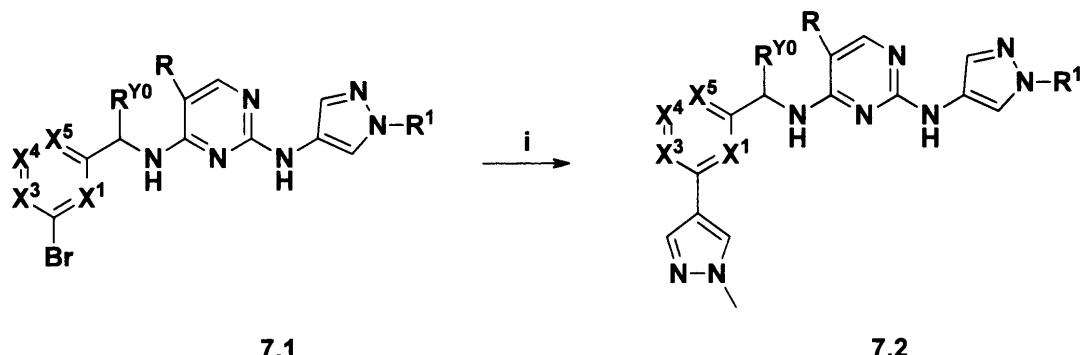
【0183】

試験化合物7.2の一般的合成

20

スキーム7

【化16】



30

条件 i) メチルピラゾールボロン酸エステル、Pd(dppf)Cl₂、DCM、Na₂CO₃、ACN/H₂O、120°、30分

【0184】

ACN中の臭化アリール7.1(1.0当量)、1-メチルピラゾール-4-ボロン酸、ピナコールエステル(1.2当量)、2M Na₂CO₃(2.0当量)及びPd(dppf)Cl₂ DCM(0.05当量)をマイクロ波で30分間130°で照射した。反応混合物をMeOHで希釈して濾過した。濾液を濃縮し、分取HPLCにより精製して7.2を得た。

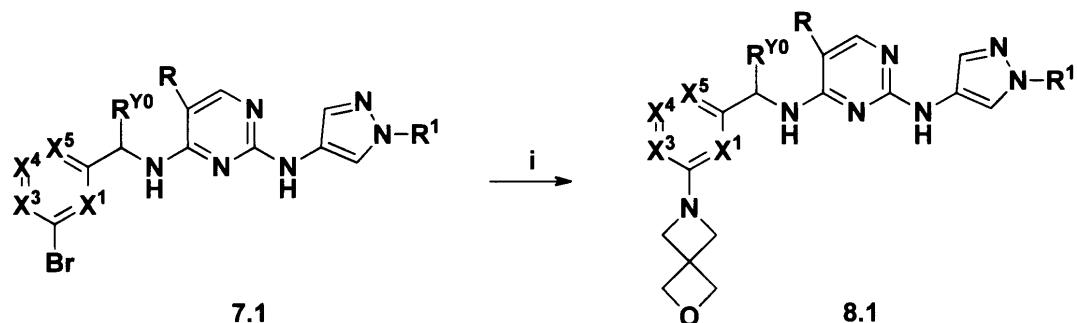
【0185】

試験化合物8.1の一般的合成

40

スキーム8

【化17】



10

条件 i) Pd₂(db_a)₃、キサントホス、CsCO₂、スピロモルホリン、1,4-ジオキサン、110°、18 h。

【0186】

臭化アリール7.1(1.0当量)、スピロモルホリン(1.5当量)、Pd₂(db_a)₃(0.01当量)、キサントホス(0.05当量)及び炭酸セシウム(3.0当量)の懸濁液を、脱ガスした1,4-ジオキサン(10 vol)中で終夜還流させた。混合物を冷却して濾過した。濾液をPS-SHカートリッジに通し、次に溶媒を真空で除去した。精製は、逆相クロマトグラフィーにより達成することができて、試験化合物8.1を得られた。

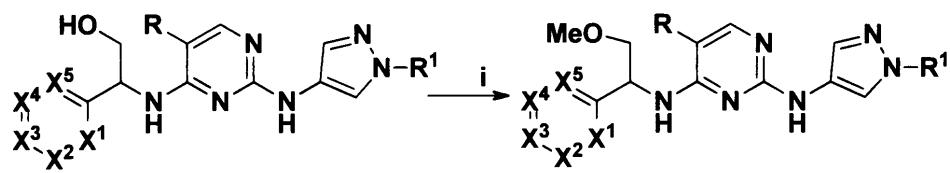
【0187】

20

試験化合物9.2の一般的合成

スキーム9

【化18】



30

条件 i) NaH、MeI、DMF、RT、2 h

【0188】

化合物9.1(20 mg)のDMF(2 mL)中の溶液に、NaH(1.0当量)を、続いてMeI(1.5当量)を加えた。反応混合物を室温で2 h攪拌し、次にMeOHで反応を停止させ、濃縮して分取HPLCにより精製し、試験化合物9.2を得た。

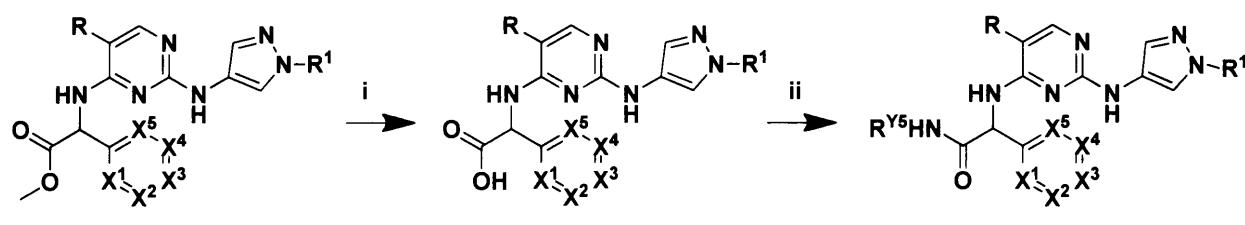
【0189】

10.2の一般的合成及びアミド10.3への変換

スキーム10

【化19】

40



条件 i) NaOH、MeOH、RT、18 h ii) R^Y⁵NH₂、HATU、DIPEA、DMF

【0190】

50

ステップ 1

化合物の 10 . 1 の MeOH 中の溶液に、1 M NaOH (2 当量) を加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌して、次に 2 M HCl で中和し、濃縮してエーテルを加えて粉碎し、酸 10 . 2 を得た。

[0 1 9 1]

ステップ 2

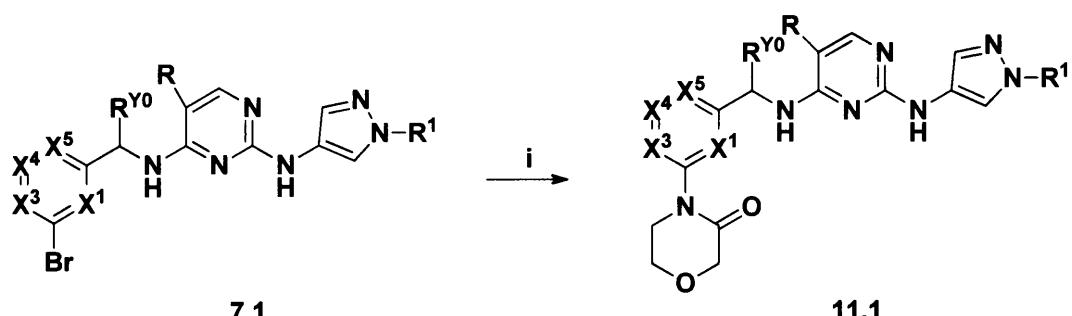
10.2(1.0当量)のDMF(2mL)中の攪拌されている溶液に、適切なアミン $R^Y_5NH_2$ (1.1当量)、HATU(1.3当量)及びDipea(2.0当量)を加えた。次に反応混合物を1h室温で攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、洗浄して(塩水)脱水し($MgSO_4$)、真空で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィー(30g C18カラム、ギ酸水溶液中のギ酸を添加した5%~95%ACNで)により、所望のアミド10.3を得た。

【 0 1 9 2 】

試験化合物 1.1.1 の一般的合成

スキー - ム 1 1

【化 2 0】



条件 i) CuI、モルホリン-3-オン、N,N'-ジメチルエチレンジアミン、K₂CO₃、1,4-ジオキサン。

[0 1 9 3]

臭化アリール $7\cdot1$ (1.0当量)、モルホリン-3-オン (1.25当量)、CuI (0.2当量)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.4当量) 及び K_2CO_3 (2.0当量) を、ジオキサン中で 110° に 18 h 加熱した。反応混合物を冷却し、水及び EtOAc で希釈した。有機層をすすぎ (水、塩水)、脱水し ($MgSO_4$) 及び濃縮して、11.1を得た。精製を逆相クロマトグラフィーにより実施した。

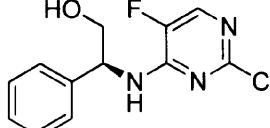
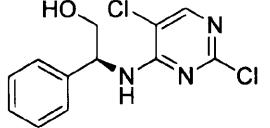
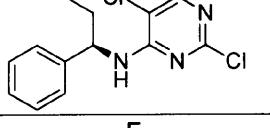
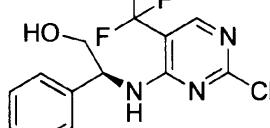
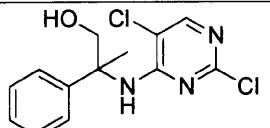
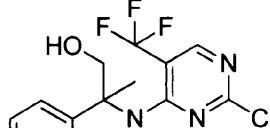
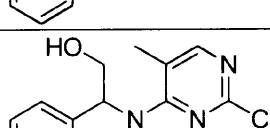
【 0 1 9 4 】

当業者には、そのような経路を、活性化する又は保護する化学基の導入と特に組み合わせて、組み合わせること又は修正することは自明である。

[0 1 9 5]

【表6】

表5 ベンジルアミン中間体

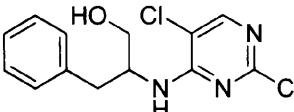
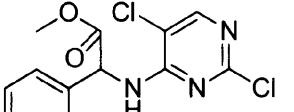
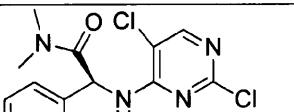
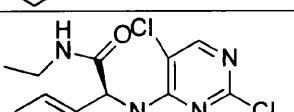
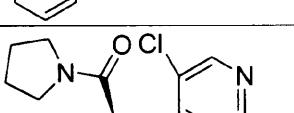
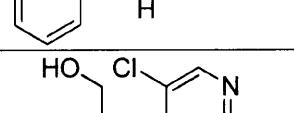
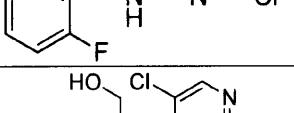
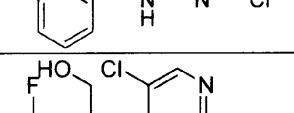
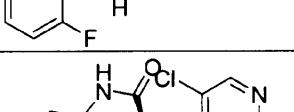
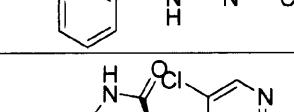
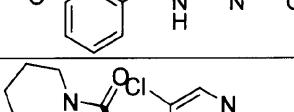
N°	構造	式	MW t	LCMS		
				RT	m/z	方法
1		C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	284.1	2.11	284	C
2		C ₁₂ H ₁₁ ClFN ₃ O	267.7	2.06	268	C
3		C ₁₂ H ₁₁ ClFN ₃ O	267.7	2.06	268	C
4		C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	284.1	0.98	284	B
5		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃	282.2	2.95	282	C
6		C ₁₃ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O	317.7	2.48+2.63 (位置異性体)	318	C
7		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	298.2	2.45	298	C
8		C ₁₄ H ₁₃ ClF ₃ N ₃ O	331.7	2.66+ 2.76 (位置異性体)	332	C
9		C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O	263.7	2.06	264	C

10

20

30

40

1 0		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	298. 2	2. 36	298	C
1 1		C ₁₃ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	312. 2	2. 68	312	C
1 2		C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	325. 2	2. 57	325	C
1 3		C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	325. 2	2. 47	325	C
1 4		C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O	351. 2	2. 66	351	C
1 5		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O	302. 1	1. 04	302	A
1 6		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O	302. 1	1. 04	302	A
1 7		C ₁₂ H ₉ Cl ₂ F ₂ N ₃ O	320. 1	1. 06	320	A
1 8		C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	341. 2	2. 1	341	C
1 9		C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	355. 2	2. 38	355	C
2 0		C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O	365. 3	2. 91	365	C

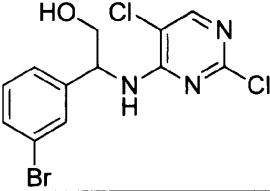
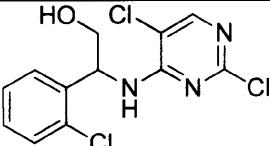
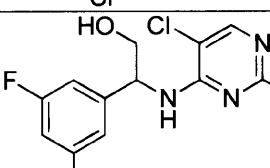
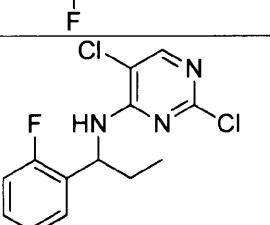
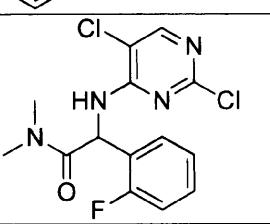
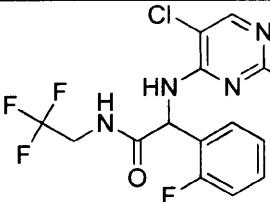
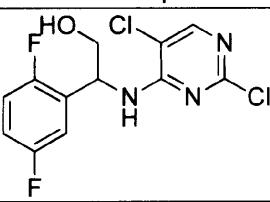
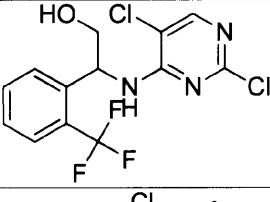
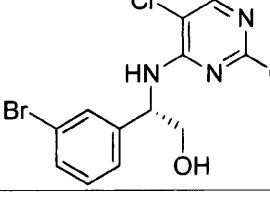
2 1		C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O	284. 1	0. 98	284	B
2 2		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O	302. 1	1. 04	302	B
2 3		C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O	365. 2	2. 78	365	C
2 4		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O	298. 2	1. 05	298	B
2 5		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O	302. 1	1. 04	302	B
2 6		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	314. 2	1. 05	314	B
2 7		C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ O	285. 1	0. 91	285	B
2 8		C ₁₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	314. 2	1. 02	314	B
2 9		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O	302. 1	1. 04	302	B
3 0		C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₃ O	285. 1	0. 84	285	B

10

20

30

40

3 1		C ₁₂ H ₁₀ BrCl ₂ N ₃ O	363.0	1.11	362	B
3 2		C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O	318.6	1.04	318	B
3 3		C ₁₂ H ₉ Cl ₂ F ₂ N ₃ O	320.1	1.05	320	B
3 4		C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃	300.2	1.23	300	B
3 5		C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O	343.2	1.03	344	B
3 6		C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ F ₄ N ₄ O	397.2	1.07	397	B
3 7		C ₁₆ H ₁₅ ClF ₂ N ₆ O	380.8	1.03	320	B
3 8		C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O	352.1	1.08	352	B
3 9		C ₁₂ H ₁₀ BrCl ₂ N ₃ O	363.0	1.08	364	B

10

20

30

40

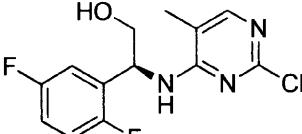
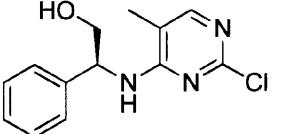
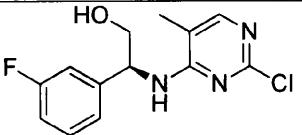
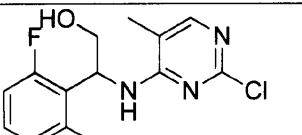
4 0		C ₁₂ H ₉ BrCl ₂ FN ₃ O	381.0	1.11	382	B
4 1		C ₁₂ H ₉ Cl ₂ F ₂ N ₃ O	320.1	1.03	320	B
4 2		C ₁₂ H ₉ Cl ₂ F ₂ N ₃ O	320.1	1.05	320	B
4 3		C ₁₂ H ₉ ClF ₃ N ₃ O	303.7	0.98	304	B
4 4		C ₁₃ H ₁₃ BrClN ₃ O	342.6	1.02	344	B
4 5		C ₁₂ H ₉ BrClF ₂ N ₃ O	364.6	1.06	366	B
4 6		C ₁₂ H ₁₀ BrClFN ₃ O	346.6	1.03	348	B
4 7		C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ FN ₄ O ₃	401.2	0.87	401	B

10

20

30

40

4 8		C ₁₃ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ O	299.7	0.87	401	B
4 9		C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O	263.7	2.14	264	D
5 0		C ₁₂ H ₉ ClF ₃ N ₃ O	303.7	0.99	304	B
5 1		C ₁₃ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ O	299.7	0.98	300	B
5 2		C ₁₃ H ₁₂ ClF ₂ N ₃ O	299.7	0.96	300	B

【 0 1 9 6 】

10

20

【表7】

表6 試験化合物

N°	構造	式	MWt	LCMS		
				RT	m/z	方法
1		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O	344.8	1.66	345	C
2		C ₁₆ H ₁₇ FN ₆ O	328.3	1.4	329	C
3		C ₁₆ H ₁₇ FN ₆ O	328.3	1.41	329	C
4		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O	344.8	1.59	345	C
5		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆	342.8	1.97	343	C
6		C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₆ O	378.3	1.97	379	C
7		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O	358.8	2.21	359	D
8		C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₆ O	392.4	2.41	393	D

10

20

30

40

9		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	374.8	1.49	375	D
10		C ₁₇ H ₁₉ FN ₆ O ₂	358.4	1.37	359	C
11		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O	344.8	0.96	345	B
12		C ₁₈ H ₂₂ N ₆ O ₂	354.4	1.41	355	C
13		C ₂₁ H ₂₃ ClN ₆ O ₃	442.9	0.92	443	B
14		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O	358.8	1.65	359	C
15		C ₁₈ H ₁₉ ClN ₆ O ₃	402.8	0.89	403	A

10

20

30

40

16		C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O ₂	372. 8	2. 06	373	C
17		C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O ₃	388. 8	1. 63	389	C
18		C ₁₆ H ₁₅ ClN ₆ O ₂	358. 8	1. 72	359	C
19		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	388. 9	1. 54	389	C
20		C ₁₇ H ₁₈ ClN ₇ O	371. 8	0. 83	372	A
21		C ₂₀ H ₂₃ ClN ₆ O ₃	430. 9	1. 02	431	B
22		C ₁₉ H ₂₁ ClN ₆ O ₃	416. 9	0. 98	417	B
23		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₂	401. 9	0. 86	402	B

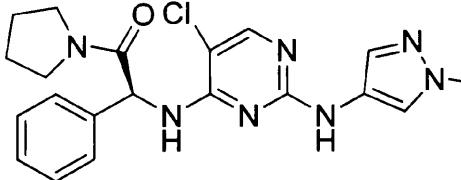
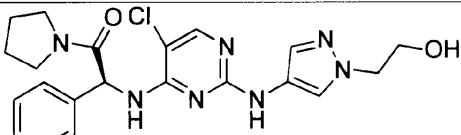
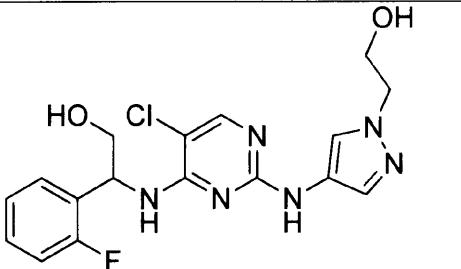
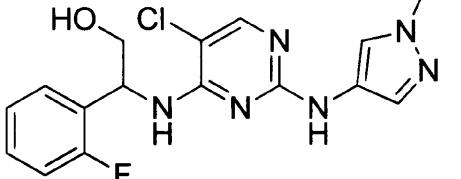
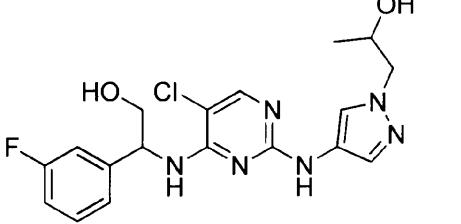
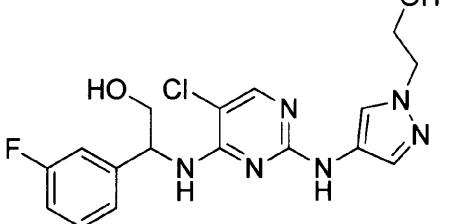
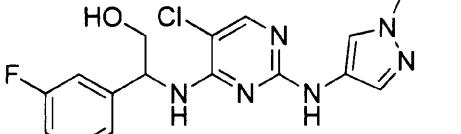
24		C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O ₃	388. 8	0. 74	389	B
25		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₇ O	385. 9	5. 94	386	E
26		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	415. 9	5. 57	416	E
27		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	415. 9	5. 81	416	E
28		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₇ O	385. 9	6. 34	386	E
29		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	415. 9	6. 14	416	E
30		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	415. 9	0. 89	416	B
31		C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ N ₇ O ₂	437. 8	0. 9	438	B
32		C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₇ O ₂	419. 8	0. 88	420	B
33		C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₇ O ₂	419. 8	0. 87	420	B

10

20

30

40

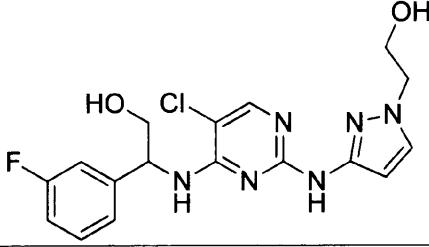
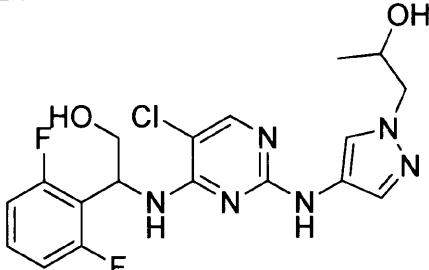
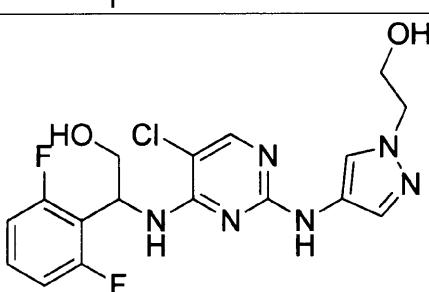
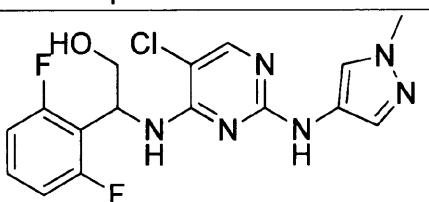
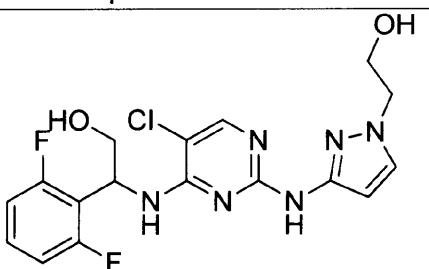
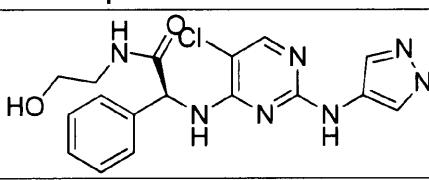
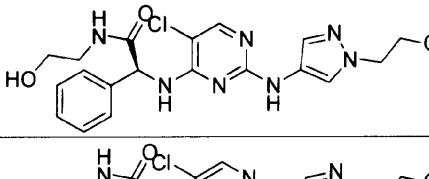
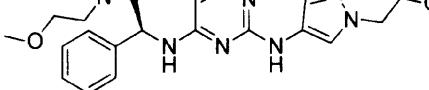
34		C ₂₀ H ₂₂ ClN ₇ O	411.9	6.44	412	E
35		C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O ₂	441.9	5.89	442	E
36		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392.8	4.93	393	E
37		C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O	362.8	5.38	363	E
38		C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₆ O ₂	406.8	5.28	407	E
39		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392.8	5.02	393	E
40		C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O	362.8	5.42	363	E

10

20

30

40

41		$C_{17}H_{18}ClFN_6O_2$	392.8	5.2	393	E
42		$C_{18}H_{19}ClF_2N_6O_2$	424.8	5.52	425	E
43		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	5.23	411	E
44		$C_{16}H_{15}ClF_2N_6O$	380.8	5.64	381	E
45		$C_{17}H_{17}ClF_2N_6O_2$	410.8	5.28	411	E
46		$C_{18}H_{20}ClN_7O_2$	401.8	5.33	402	E
47		$C_{19}H_{22}ClN_7O_3$	431.9	5.05	432	E
48		$C_{20}H_{24}ClN_7O_3$	445.9	5.59	446	E

10

20

30

40

49		C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O	425. 9	7. 21	426	E
50		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392. 8	4. 93	393	E
51		C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₆ O ₈	455. 9	6. 54	456	E
52		C ₁₆ H ₁₆ BrClN ₆ O	423. 7	0. 85	423	A
53		C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O ₂	441. 9	5. 01	442	E
54		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₆ O	344. 8	1. 59	345	C
55		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O	358. 8	2. 49	359	D
56		C ₁₇ H ₁₈ ClN ₇ O ₂	387. 8	0. 84	388	B

10

20

30

40

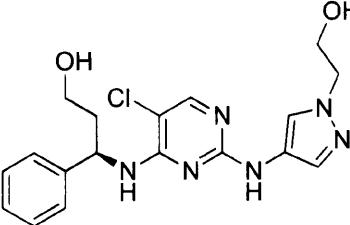
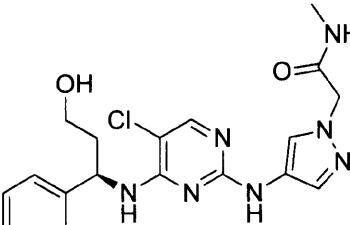
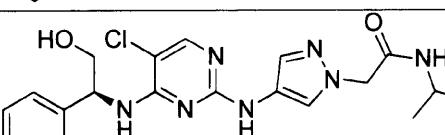
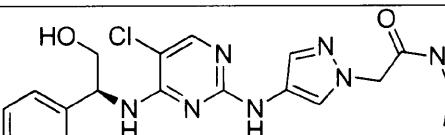
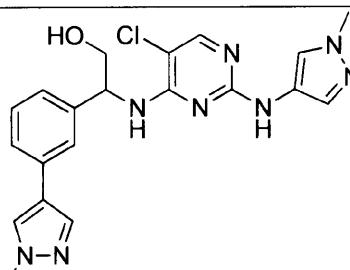
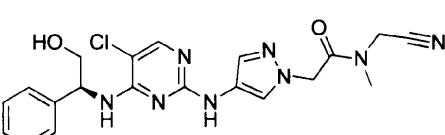
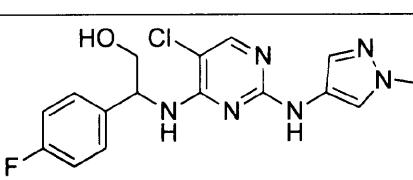
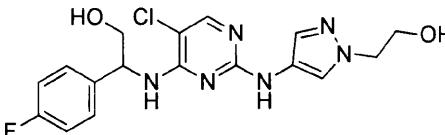
57		C ₁₉ H ₂₂ ClFN ₆ O ₂	420. 9	5. 38	421	E
58		C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O	362. 8	5. 43	363	E
59		C ₂₁ H ₂₄ ClN ₇ O	425. 9	7. 8	426	E
60		C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₂	455. 9	6. 98	456	E
61		C ₁₉ H ₂₂ ClFN ₆ O ₂	420. 9	5. 67	421	E
62		C ₁₉ H ₂₁ ClF ₂ N ₆ O ₂	438. 9	5. 86	439	E
63		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	374. 8	0. 94	375	B
64		C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₆ O ₂	406. 8	5. 21	407	E

10

20

30

40

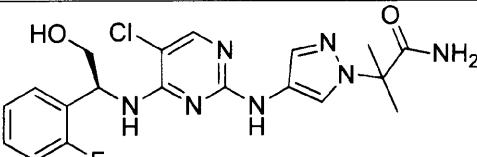
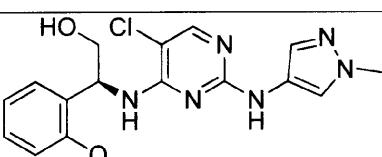
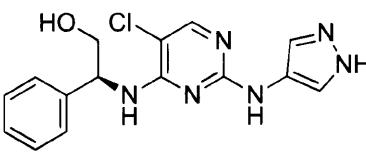
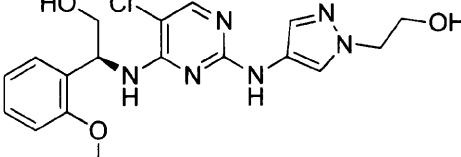
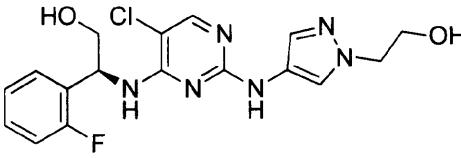
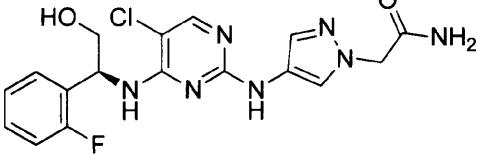
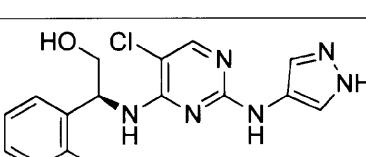
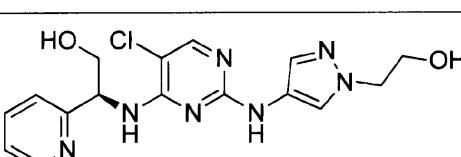
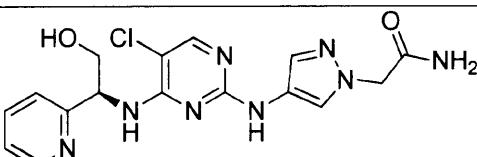
65		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	388. 9	4. 91	389	E
66		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	415. 9	4. 96	416	E
67		C ₂₀ H ₂₄ ClN ₇ O ₂	429. 9	0. 94	430	B
68		C ₂₀ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	427. 9	0. 91	428	B
69		C ₂₀ H ₂₁ ClN ₈ O	424. 9	5. 17	425	E
70		C ₂₀ H ₂₁ ClN ₈ O ₂	440. 9	0. 91	441	B
71		C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O	362. 8	5. 83	363	E
72		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392. 8	5. 07	393	E

10

20

30

40

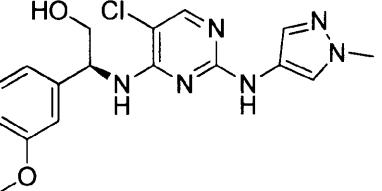
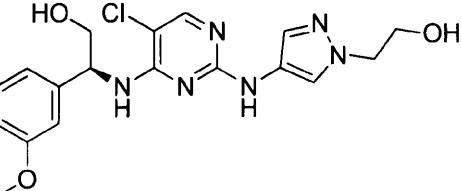
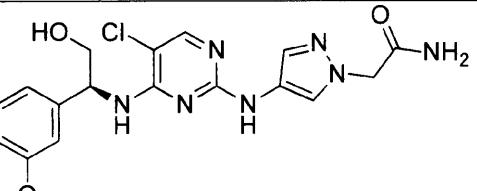
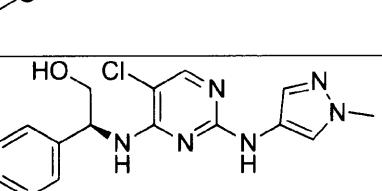
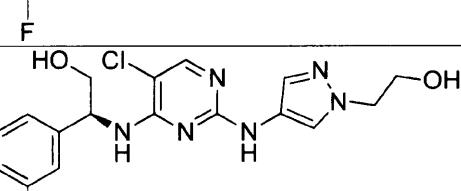
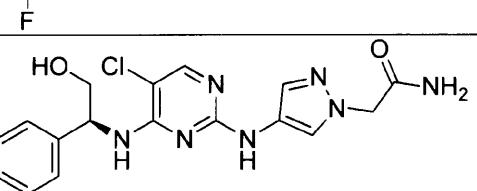
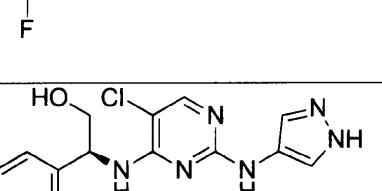
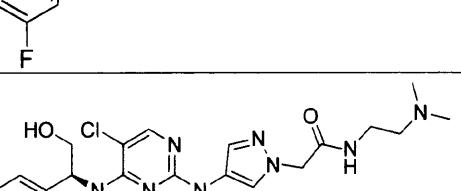
73		C ₁₉ H ₂₁ ClFN ₇ O ₂	433. 9	5. 41	434	E
74		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	374. 8	5. 49	375	E
75		C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆ O	330. 8	4. 7	331	E
76		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₃	404. 9	5. 16	405	E
77		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392. 8	5	393	E
78		C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₇ O ₂	405. 8	4. 86	406	E
79		C ₁₅ H ₁₄ ClFN ₆ O	348. 8	4. 9	349	E
80		C ₁₆ H ₁₈ ClN ₇ O ₂	375. 8	3. 97	376	E
81		C ₁₆ H ₁₇ ClN ₈ O ₂	388. 8	3. 78	389	E

10

20

30

40

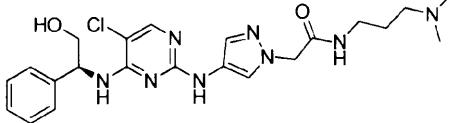
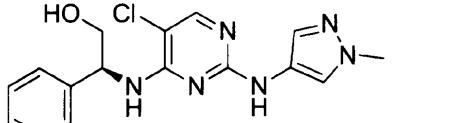
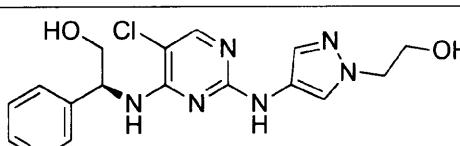
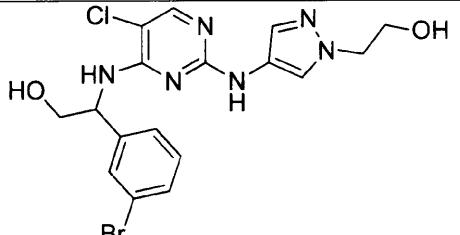
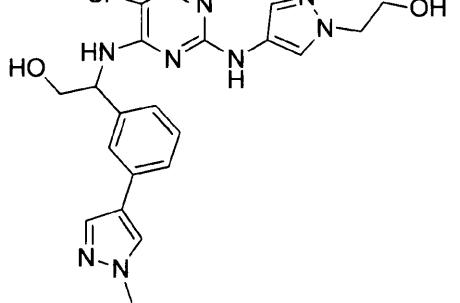
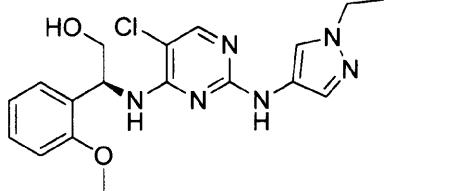
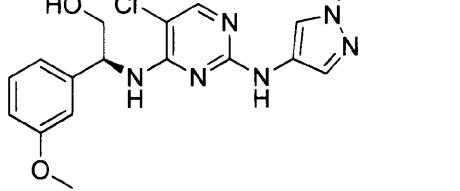
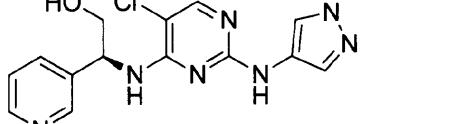
82		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₂	374.8	5.26	375	E
83		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₃	404.9	5.01	405	E
84		C ₁₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃	417.8	4.83	418	E
85		C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₆ O	362.8	5.51	363	E
86		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O ₂	392.8	5.03	393	E
87		C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₇ O ₂	405.8	4.95	406	E
88		C ₁₅ H ₁₄ ClFN ₆ O	348.8	4.98	349	E
89		C ₂₁ H ₂₇ ClN ₈ O ₂	459.0	0.91	459	B

10

20

30

40

90		C ₂₂ H ₂₉ ClN ₈ O ₂	473.0	0.93	473	B
91		C ₁₅ H ₁₆ ClN ₇ O	345.8	6.12	346	E
92		C ₁₆ H ₁₈ ClN ₇ O ₂	375.8	5.73	376	B
93		C ₁₇ H ₁₈ BrClN ₆ O ₂	453.7	5.64	455	E
94		C ₂₁ H ₂₃ ClN ₈ O ₂	454.9	4.87	455	E
95		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	388.9	2.27	389	F
96		C ₁₈ H ₂₁ ClN ₆ O ₂	388.9	2.15	389	F
97		C ₁₆ H ₁₈ ClN ₇ O	359.8	1.64	360	F

10

20

30

40

98		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₃	431.9	1. 93	432	F
99		C ₁₉ H ₂₂ ClN ₇ O ₃	431.9	1. 81	432	F
100		C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₇ O ₂	419.8	1. 8	420	F
101		C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄	487.9	2. 02	488	F
102		C ₂₂ H ₂₆ ClN ₇ O ₄	487.9	1. 89	488	F
103		C ₂₁ H ₂₃ ClFN ₇ O ₃	475.9	1. 89	476	F

10

20

30

40

104		C ₂₀ H ₂₃ ClN ₈ O ₃	458. 9	1. 47	459	F
105		C ₁₉ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	402. 8	2. 43	403	F
106		C ₁₉ H ₂₃ ClN ₆ O ₂	402. 8	2. 29	403	F
107		C ₁₇ H ₂₀ ClN ₇ O	373. 8	1. 76	374	F
108		C ₁₇ H ₁₈ FN ₇ O ₂	371. 4	0. 79	372	B
109		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆ O	376. 8	6. 01	377	E
110		C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₆ O	390. 8	6. 74	391	E
111		C ₁₈ H ₂₀ FN ₇ O ₂	385. 4	0. 81	386	B

10

20

30

40

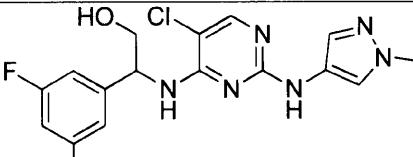
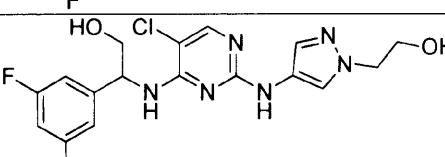
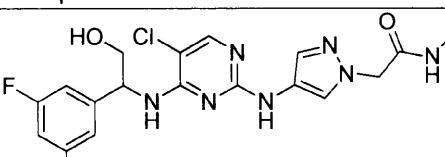
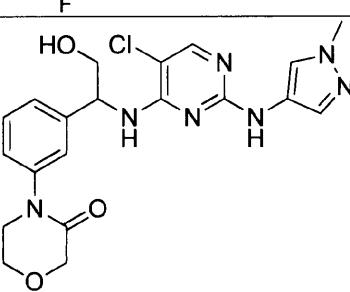
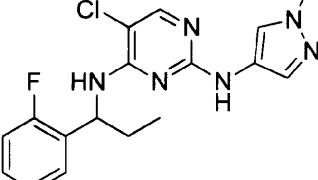
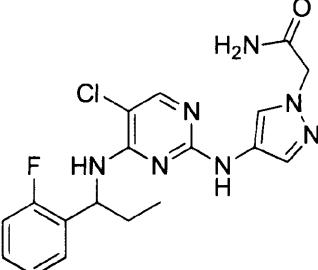
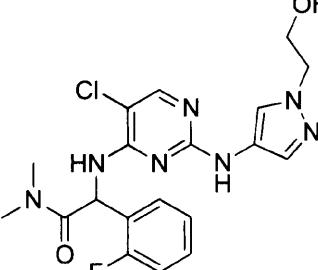
112		C ₂₁ H ₂₄ FN ₇ O ₃	441.5	0.83	442	B
113		C ₁₈ H ₂₂ CIN ₇ O	387.9	2.1	388	D
114		C ₂₀ H ₂₅ CIN ₆ O ₂	416.9	6.32	417	E
115		C ₂₀ H ₂₃ ClFN ₇ O ₂	447.9	5.73	448	E
116		C ₂₀ H ₂₃ ClFN ₇ O ₃	463.9	5.03	464	E
117		C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O	379.2	0.93	379	B
118		C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₇ O ₂	422.3	0.84	422	B
119		C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₇ O ₂	436.3	0.87	436	B
120		C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₂	409.3	0.88	409	B

10

20

30

40

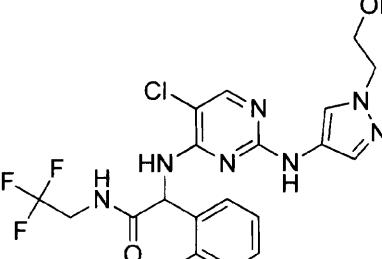
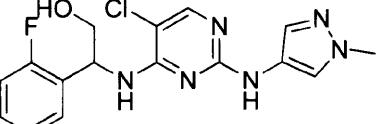
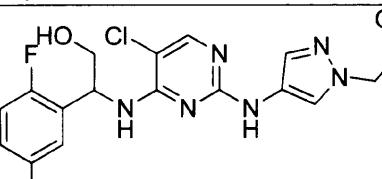
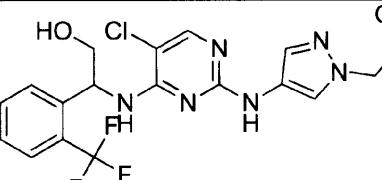
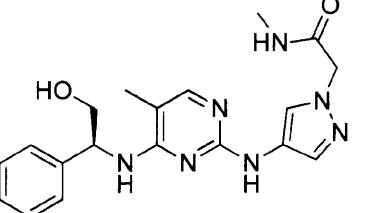
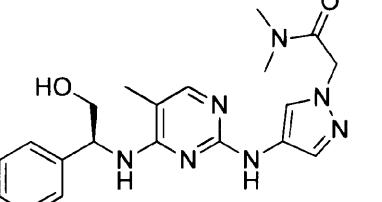
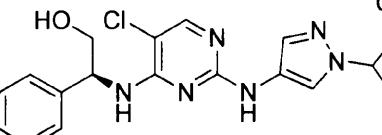
121		C ₁₆ H ₁₅ ClF ₂ N ₆ O	380.8	0.94	381	B
122		C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₆ O ₂	410.8	0.89	411	B
123		C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ N ₇ O ₂	437.8	0.88	438	B
124		C ₂₀ H ₂₂ ClN ₇ O ₃	443.9	4.42	444	E
125		C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₆	360.8	1.11	362	B
126		C ₁₈ H ₁₉ ClFN ₇ O	403.8	0.99	404	B
127		C ₁₉ H ₂₁ ClFN ₇ O ₂	433.9	5.72	434	E

10

20

30

40

128		C ₁₉ H ₁₈ ClF ₄ N ₇ O ₂	487.8	6.93	488	E
129		C ₁₆ H ₁₅ ClF ₂ N ₆ O	380.8	0.93	381	B
130		C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ N ₇ O ₂	437.8	0.87	438	B
131		C ₁₉ H ₁₉ ClF ₃ N ₇ O ₂	469.8	0.92	470	B
132		C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ N ₇ O ₂	423.8	0.85	424	B
133		C ₁₉ H ₂₃ N ₇ O ₂	381.4	1.59	382	F
134		C ₂₀ H ₂₅ N ₇ O ₂	395.5	1.68	396	F
135		C ₂₀ H ₂₂ ClN ₇ O ₂	427.9	5.22	428	E

10

20

30

40

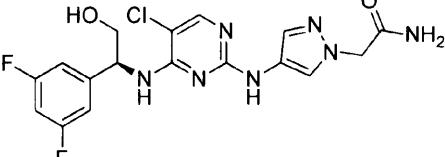
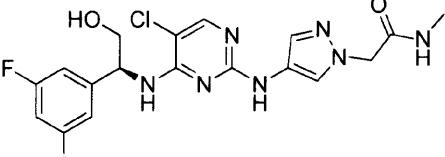
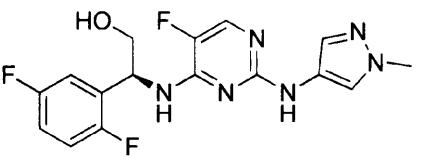
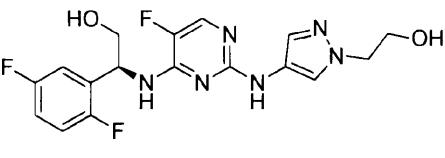
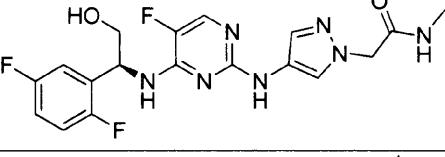
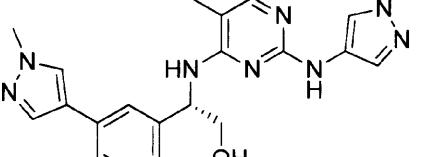
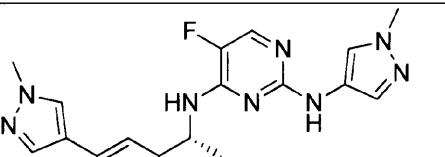
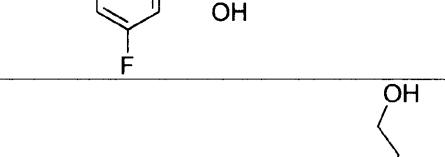
136		C ₂₀ H ₂₁ ClN ₈ O	424.9	5.21	425	E
137		C ₂₀ H ₂₀ ClFN ₈ O	442.9	5.6	443	E
138		C ₂₀ H ₂₂ ClN ₇ O ₃	443.9	4.51	444	E
139		C ₁₆ H ₁₅ ClF ₂ N ₆ O	380.8	0.93	381	B
140		C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ N ₇ O ₂	423.8	0.85	424	B
141		C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ N ₇ O ₂	437.8	0.87	438	B
142		C ₁₆ H ₁₅ ClF ₂ N ₆ O	380.8	0.94	381	B
143		C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₆ O ₂	410.8	0.89	411	B

10

20

30

40

144		C ₁₇ H ₁₆ ClF ₂ N ₇ O ₂	423. 8	0. 86	424	B
145		C ₁₈ H ₁₈ ClF ₂ N ₇ O ₂	437. 8	0. 88	438	B
146		C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₆ O	364. 3	0. 88	365	B
147		C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂	394. 4	0. 83	395	B
148		C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₂	421. 4	0. 82	422	B
149		C ₂₁ H ₂₄ N ₈ O	404. 5	5. 04	405	E
150		C ₂₀ H ₂₀ F ₂ N ₈ O	426. 4	5. 15	427	E
151		C ₂₁ H ₂₃ ClN ₈ O ₂	454. 9	5. 07	455	E

10

20

30

40

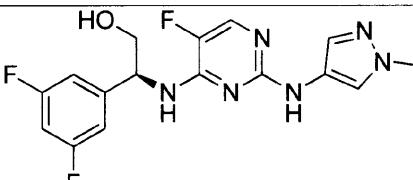
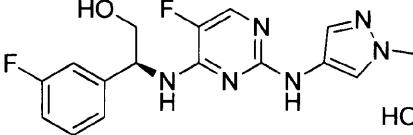
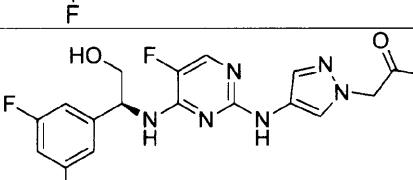
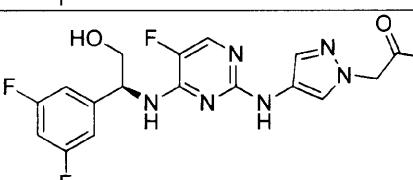
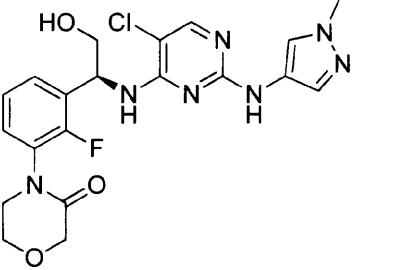
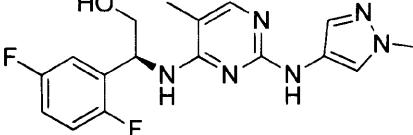
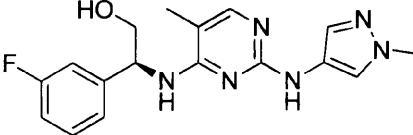
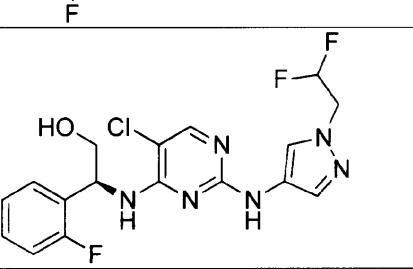
152		C ₂₁ H ₂₂ ClFN ₈ O ₂	472. 9	5. 35	473	E
153		C ₂₁ H ₂₂ F ₂ N ₈ O ₂	456. 4	4. 93	457	E
154		C ₂₂ H ₂₄ ClN ₉ O ₂	481. 9	5. 7	482	E
155		C ₂₂ H ₂₄ FN ₉ O ₂	465. 5	4. 66	466	E
156		C ₂₂ H ₂₃ ClFN ₉ O ₂	499. 9	5. 38	500	E
157		C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₉ O ₂	483. 5	4. 88	484	E

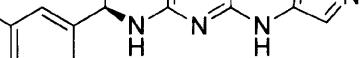
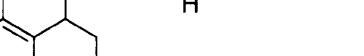
10

20

30

40

158		C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₆ O	364.4	0.89	365	B
159		C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂	394.4	0.85	395	B
160		C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₂	407.4	0.82	408	B
161		C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₂	421.4	0.84	422	B
162		C ₂₀ H ₂₁ ClFN ₇ O ₃	461.9	4.76	462	E
163		C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₆ O	360.4	0.89	361	B
164		C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₆ O	360.4	0.87	361	B
165		C ₁₇ H ₁₆ ClF ₃ N ₆ O	412.8	6.26	413	E

166		C ₁₈ H ₁₈ F ₄ N ₆ O	410.4	5.53	411	E
167		C ₁₈ H ₁₈ F ₄ N ₆ O	410.4	5.65	411	E
168		C ₁₈ H ₁₈ F ₄ N ₆ O	410.4	5.41	411	E
169		C ₂₂ H ₂₅ F ₂ N ₇ O ₃	473.5	4.97	474	E
170		C ₁₇ H ₁₉ ClN ₈ O ₂	402.8	1.38	403	F
171		C ₁₆ H ₁₆ BrClN ₆ O	423.7	0.97	423	B

172		C ₁₆ H ₁₅ BrClFN ₆ O	441.7	1	441	B
173		C ₁₇ H ₁₉ BrN ₆ O	403.3	0.92	403	B
174		C ₁₆ H ₁₅ BrF ₂ N ₆ O	425.2	0.95	425	B
175		C ₁₇ H ₁₈ BrClN ₆ O ₂	453.7	0.92	453	B
176		C ₁₇ H ₁₇ BrClFN ₆ O ₂	471.7	0.94	471	B
177		C ₁₇ H ₁₇ BrF ₂ N ₆ O ₂	455.3	0.9	455	B

10

20

30

40

178		C ₁₈ H ₁₉ BrClN ₇ O ₂	480.7	0.91	482	B
179		C ₁₈ H ₁₉ BrFN ₇ O ₂	464.3	0.87	464	B
180		C ₁₈ H ₁₈ BrClFN ₇ O ₂	498.7	0.87	460	B
181		C ₁₈ H ₁₈ BrF ₂ N ₇ O ₂	482.3	0.93	500	B

10

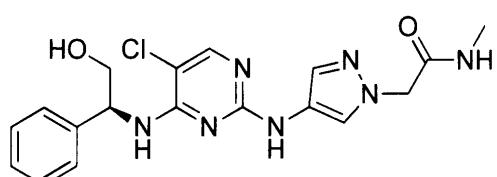
20

30

【0197】

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド(23)の調製

【化21】



40

【0198】

ステップ1

4-ニトロ-1H-ピラゾール(100g、0.88mol)のACN(2L)中の溶液に、K₂CO₃(183.2g、1.33mol)及びメチル2-クロロアセテート(95.6g、0.88mol)を加えた。混合物を60℃に加温して5h攪拌した。次に

50

混合物を濾過して溶媒を除去し、メチル 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテートを白色固体として得た (150 g、 92 %)。 1 H NMR (400 MHz CDCl₃) : 8.28 (s、 1 H)、 8.11 (s、 1 H)、 4.98 (s、 2 H)、 3.84 (s、 3 H)。

【0199】

ステップ2

メチル 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート (150 g、 0.81 mol) 及びメチルアミンのエタノール (2 L) 中の溶液を、 加熱して還流させ、 終夜攪拌した。 次に反応混合物を冷却するに任せて濾過した。 フィルターケークを EtOA
c (800 mL) で洗浄して真空で乾燥し、 N - メチル - 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラ
ゾール - 1 - イル) アセトアミドを淡黄色固体として得た (148 g、 99 %)。 1 H
NMR (400 MHz、 d₆ - DMSO) : 8.82 (s、 1 H)、 8.24 (s、 1 H)、 8.15 (d、 J = 4.4 Hz、 1 H)、 4.85 (s、 2 H)、 2.61 (d、 J = 4.4 Hz、 3 H)。

10

【0200】

ステップ3

N - メチル - 2 - (4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド (80 g、 0.43 mol) の MeOH (1.5 L) 中の溶液に、 Pd - C (10 %、 16 g) を N₂ 下で加えた。 懸濁液を真空下で脱ガスして H₂ で再び満たすことを数回行った。 混合物を H₂ (50 psi) 下に 30 分で終夜攪拌し、 次にセライトのパッドを通して濾過し、 それを MeOH で洗浄した (3 × 300 mL)。 合わせた濾液を濃縮して乾燥し、 2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド (441.7 g、 収率： 89 %、 6 バッチ) を赤色固体として得、 それをさらに精製せずに使用した。

20

【0201】

ステップ4

IPA (150 mL) に、 -78 ℃ で、 2,4,5 - トリクロロピリミジン (1.34 g、 7.31 mmol)、 (S) - 2 - フェニルグリシノール (1 g、 7.29 mmol) 及び DIPEA (2.6 mL、 14.89 mmol) を加えた。 生じた溶液を室温に温まるに任せて、 終夜攪拌した。 次に反応混合物を攪拌されている水 (500 mL) 中に注ぎ、 生じた白色沈殿を濾過により捕集して真空下で乾燥し、 (S) - 2 - ((2,5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノールを白色固体として得た。

30

【0202】

1 H NMR (400 MHz d₆ - DMSO) : 8.21 (s、 1 H)、 8.04 (d、 J = 8.0 Hz、 1 H)、 7.40 (d、 J = 8 Hz、 2 H)、 7.33 (t、 J = 8 Hz、 2 H)、 7.25 (t、 J = 8 Hz、 1 H)、 5.21 (td、 J = 8.2、 5.2 Hz、 1 H)、 5.04 (t、 J = 6 Hz、 1 H)、 3.87 - 3.81 (m、 1 H)、 3.73 - 3.68 (m、 1 H)、 LC - MS (方法B) RT = 0.98 分、 (ESI⁺) 284。

40

【0203】

ステップ4(代替手順)

2,4,5 - トリクロロピリミジン (150 g、 0.818 mol) 及び (S) - 2 - フェニルグリシノール (112.2 g、 0.818 mol) の IPA (1.05 L) 中の攪拌されている溶液に、 0 ℃ で DIPEA (317.2 g、 2.45 mol) を徐々に加えた。 反応混合物を 0 ℃ で 1 h 攪拌して室温に温まるに任せた。 反応混合物を終夜室温で攪拌した。 TLC の R_f が 0.6 (CH₂Cl₂ / CH₃OH = 10 / 1) であることは、 反応が完結したことを示した。 生じた沈殿を濾過し、 冷 IPA で洗浄して、 次に乾燥し、 (S) - 2 - ((2,5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール (550 g、 収率： 78.8 %、 3 バッチ) を白色固体として得た。

【0204】

50

ステップ5

I P A (1 5 m L) 中の (S) - 2 - ((2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール (0 . 3 7 g, 1 . 3 0 m m o l) 及び 2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド (0 . 2 g, 1 . 3 0 m m o l) に、1滴の濃塩酸を加えた。生じた溶液を 1 4 0 °C で 1 h マイクロ波で加熱して、室温で終夜放置した。生じた白色沈殿を濾過により集めて真空下で乾燥し、(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミドをオフホワイトの固体として得た。 1 H N M R (4 0 0 M H z d 6 - D M S O) : δ 1 0 . 2 8 (b r s, 1 H) 、 8 . 6 2 (b r s, 1 H) 、 8 . 1 9 (b r s, 1 H) 、 8 . 0 4 (b r s, 1 H) 、 7 . 7 4 (b r s, 1 H) 、 7 . 4 8 (s, 1 H) 、 7 . 4 0 (d, J = 7 . 2 H z, 2 H) 、 7 . 3 3 (t, J = 7 . 2 H z, 2 H) 、 7 . 2 5 (t, J = 7 . 2 H z, 1 H) 、 5 . 3 3 - 5 . 2 8 (m, 1 H) 、 4 . 8 1 - 4 . 7 1 (m, 3 H) 、 3 . 8 9 (d d, J = 1 1 . 2, 8 . 6 H z, 1 H) 、 3 . 7 4 (d d, J = 1 1 . 2, 4 . 8 H z, 1 H) 、 2 . 5 1 (d, J = 2 H z, 3 H) 、 L C - M S (方法 B) R T = 0 . 8 6 分、 (E S +) 4 0 2 。 10

【 0 2 0 5 】

ステップ5(代替方法)

(S) - 2 - ((2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - フェニルエタノール (1 0 0 g, 0 . 3 5 2 m o l) と 2 - (4 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド (0 . 3 5 2 m o l) との I P A (1 . 5 L) 中の混合物を、 7 5 °C で終夜攪拌した。 T L C の R _f 0 . 5 (C H ₂ C l ₂ / C H ₃ O H = 1 0 / 1) は、反応が完結したことを示した。生じた沈殿を濾過して冷 I P A で洗浄し、次に乾燥して白色固体を得た。次に白色固体を水に溶解して次に飽和 N a H C O ₃ 水溶液で pH = 7 に調節した。生じた沈殿を濾過して、冷水で洗浄し、次に乾燥して遊離塩基を得た。遊離塩基の合わせたバッヂ (3 8 0 g) を沸騰アセトン (2 0 L) に溶解した。混合物を濾過して不溶性不純物を除去した。次に、急速に攪拌して、 H C I (ジオキサン中 4 M, 2 5 0 m l, 1 m o l) を熱溶液に滴下した。次に反応混合物を室温に冷えるに任せて濾過した。フィルター-ケークを冷アセトンで洗浄して真空で乾燥し、(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミドの塩酸塩 (3 2 4 g、収率： 4 1 . 3 %、5バッヂ) を白色固体として得た。 20

【 0 2 0 6 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z, D ₂ O) : 2 . 6 0 0 (s, 3 H) 、 3 . 8 1 7 - 3 . 8 3 3 (d, J = 2 . 4 H z, 2 H) 、 4 . 6 7 0 - 4 . 6 7 3 (m, 2 H) 、 5 . 0 9 7 (5, 1 H) 、 7 . 1 7 5 - 7 . 2 2 3 (m, 6 H) 、 7 . 3 2 9 (s, 1 H) 、 7 . 7 2 3 (s, 1 H) 、 3 0

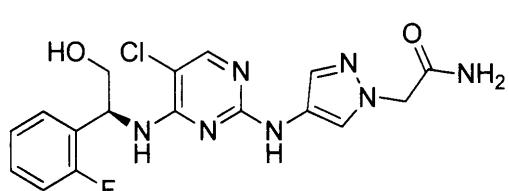
L C M S : (M + H) ⁺ 4 0 2

【 0 2 0 7 】

(S) - 2 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 40

アセトアミド (7 8) の調製

【 化 2 2 】



【 0 2 0 8 】

ステップ1

4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (2 g、17.68 mmol) の ACN (200 mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (4.9 g、35.43 mmol) 及びクロロアセトアミド (1.66 g、17.75 mmol) を加えた。混合物を60℃に加温して終夜攪拌した。混合物を冷えるに任せ、濾過して溶媒を除去し、2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを白色固体として得た (3 g、100%)。¹H NMR (400 MHz d₆-DMSO) : δ 8.82 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.67 (br s, 1H)、7.41 (br s, 1H)、4.88 (s, 2H)。

【0209】

ステップ2

2-(4-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド (3 g、17.64 mmol) のMeOH (150 mL) 中の溶液に、Pd-C (10%、0.3 g) をN₂下で加えた。懸濁液を真空下で脱ガスして、H₂を再び満たすことを数回行った。混合物をH₂雰囲気下に室温で終夜攪拌して、次にセライトのパッドを通して濾過した。生じた濾液を濃縮して乾燥し、2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドを赤ワイン色の固体として得、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz d₆-DMSO) : 7.17 (br s, 2H)、7.02 (s, 1H)、6.93 (s, 1H)、4.55 (s, 2H)、3.85 (br s, 2H)。

【0210】

ステップ3

IPA (15 mL) に、0℃でDIPSEA (1.5 mL、8.59 mmol) 及び(S)-2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)エタン-1-オール塩酸塩 (0.5 g、2.61 mmol) を、続いて2,4,5-トリクロロピリミジン (0.45 g、2.46 mmol) を加えた。生じた溶液を室温に温まるに任せて終夜攪拌した。次に反応混合物を攪拌されている水 (50 mL) 中に注ぎ、生じた白色沈殿を濾過により捕集して真空下で乾燥し、(S)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノールをオフホワイト/黄色固体として得 (0.64 g、86%)、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz d₆-DMSO) : 8.23 (s, 1H)、8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.48 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H)、7.41-7.26 (m, 1H)、7.26-7.08 (m, 2H)、5.51 (td, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H)、5.16 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、3.92-3.75 (m, 1H)、3.75-3.63 (m, 1H)、LC-MS (方法B) RT = 1.04分、(ES⁺) 302。

【0211】

ステップ4

IPA (15 mL) に、(S)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール (0.096 g、0.32 mmol) 及び2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド (0.07 g、0.50 mmol) を加えた。生じた溶液を80℃で終夜加熱し、冷えるに任せて、飽和NaHCO₃の添加により固体を沈殿させた。生じた収集された固体を、逆相クロマトグラフィーを使用して精製し、(S)-2-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミドをオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz d₆-DMSO) : 9.11 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.40 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H)、7.35-7.25 (m, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.21-7.13 (m, 2H)、7.03 (s, 1H)、5.53 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H)、5.17 (s, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、LC-MS (方法E) RT = 4.86分、(ES⁺) 406。

【0212】

10

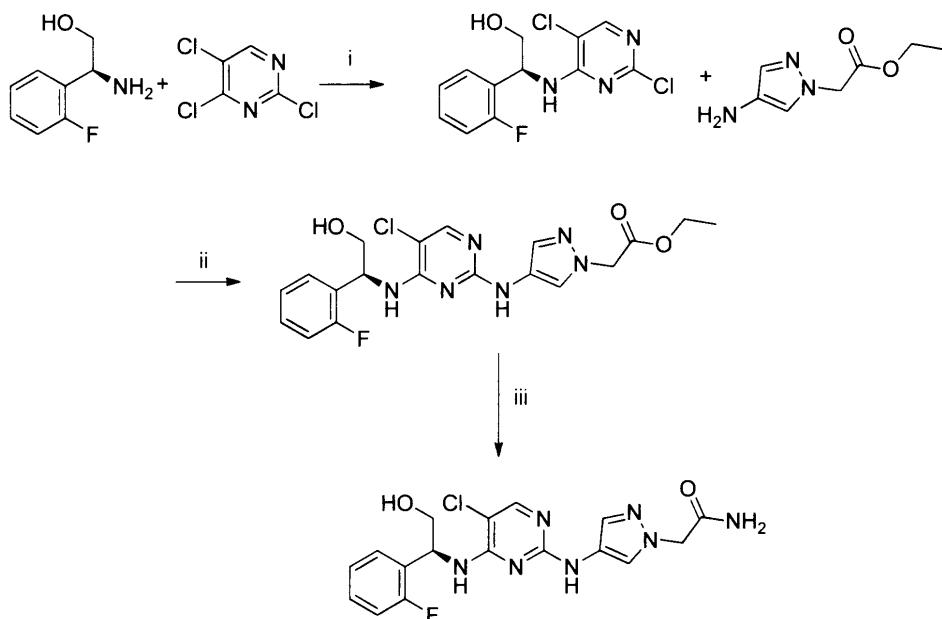
20

30

40

50

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド(78)の調製(代替法)

合成経路【化23】

10

20

【0213】

i) DIPEA、IPA 18 hr。ii) 4.0 M HCl ジオキサン、IPA、60、24-48 hr。iii) $\text{Zn}(\text{CN})_2 \cdot \text{MeOH}$ 、EtOH 18 hr。

【0214】(S)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール

(S)-2-アミノ-2-(2-フルオロフェニル)エタノール塩酸塩(500mg、2.62mmol)及びDIPEA(1.1mL、3.0当量)のIPA(10mL)中の溶液を、10分間攪拌した。溶液を氷水浴中で冷却し、次に2,4,5-トリクロロピリミジン(450mg、2.46mmol)を加えた。反応混合物を室温に温まるに任せ終夜攪拌した。水(30mL)を加えて、その結果生じた沈殿を濾過によりオフホワイト/黄色固体として(0.64g、収率87%)集めた。UPLC(高pH) RT 1.04分 m/z³02 (ES+) ; 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H)、8.09 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.48 (td, J = 7.6, 1.5Hz, 1H)、7.41-7.26 (m, 1H)、7.26-7.08 (m, 2H)、5.51 (td, J = 8.1, 5.0Hz, 1H)、5.16 (t, J = 5.9Hz, 1H)、3.92-3.75 (m, 1H)、3.75-3.63 (m, 1H)。

30

【0215】(S)-エチル2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート

(S)-2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(2-フルオロフェニル)エタノール(1.90g、6.3mmol)及びエチル2-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(1.60g、1.5当量)を、ジオキサン中のHCl(4M、1.60mL、1.0当量)を添加したEtOH(40mL)中で攪拌して、50で40時間を超えて加熱した。反応混合物を蒸発させて、溶媒の半分を除去し、次にEtOAcとNaHCO₃(aq)とに分配した。水相をEtOAcで抽出し

40

50

、合わせた有機物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して濾過して蒸発させ、3.0 g の暗赤色の固体を得た。169 mg の赤色固体をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ10 g、50~100% EtOAc / 石油エーテル）によりさらに精製して、無色の固体124 mg (73%回収)を得た。

【0216】

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド

(S)-エチル2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(2.84 g、6.53 mmol)を、MeOH中7N NH₃ (14 mL)に溶解して、室温で64時間攪拌した。生じた沈殿を濾過により集め、次にIPAを加えて粉碎し、濾過により集めて、IPAで洗浄し、真空乾燥機中で終夜乾燥した。LCMS (5) RT 4.81分 m/z 406 (ES+) ; 1H NMR (400 MHz, DMSO) 9.11 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.40 (dd, J = 15.1、7.3 Hz, 2H)、7.35 - 7.25 (m, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.21 - 7.13 (m, 2H)、7.03 (s, 1H)、5.53 (dd, J = 13.2、6.0 Hz, 1H)、5.17 (s, 1H)、4.64 (s, 2H)、3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

決定されたee(%)は>98%であった。

10

20

30

40

50

【0217】

(S)-2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド(代替的反応条件)

(S)-エチル2-(4-((5-クロロ-4-((1-(2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート(822 mg、1.89 mmol)をMeOH中7N NH₃ (15 mL)に溶解して、マイクロ波で120℃に30分間加熱した。反応混合物を蒸発させて、赤色固体718 mg (収率94%)を得た。固体を、溶解性を助けるために少量のMeOHを添加したEtOAcに溶解し、次にNaHCO₃ (aq)で洗浄した。水性相を2回EtOAcで抽出した。有機物を合わせて塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過して蒸発させて、647 mg (収率84%)の桃色の固体を得た。

【0218】

HCl塩形成

実施例78の化合物の遊離塩基(1.02 g、2.51 mmol)をIPA (20 mL)中に60℃でスラリー化した。これに、2M HCl (1.38 mL、2.76 mmol)を加えると、無色の溶液になる。溶液を冷えるに任せて室温にした後、最初は窒素気流の下で、次に真空で蒸発を促進することにより、溶媒を穏やかに除去して、916 mg (収率83%)を得た。UPLC 高pH RT 1.77分 m/z 406 (ES+)、mp t 89℃で分解 180℃で融解。

【0219】

バイオアッセイ

本発明による化合物のJAKに対する効果の測定

前述の実施例に記載した本発明の化合物を、ZAP-70 (WO-A2007/137867)について記載されたKinobeads (商標)アッセイで試験した。簡単に説明すると、試験化合物(種々の濃度で)及びアミノピリド-ピリミジンリガンド24を固定化された親和性基質を細胞溶解産物の部分標本に加えて、溶解産物試料中のタンパク質に結合させた。インキュベーション時間の後、タンパク質を捕捉したビーズを溶解産物から分離した。次に、結合したタンパク質を溶出させて、ドットプロット手順及びOddysey 赤外線検出系で特異的抗体を使用して、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK

2の存在を検出し、定量した。個々のキナーゼに対する用量応答曲線を発生させてIC₅₀値を計算した。ZAP-70 (WO-A2007/137867) 及びキナーゼ選択性プロフィール分析 (WO-A2006/134056)についてのKinobeads (商標) アッセイは、先に記載した。

【0220】

プロトコル

親和性基質の洗浄

親和性基質を、0.2%NP40 (IGEPAL (登録商標) CA-630、Sigma、#I3021) を含有する15mLの1×DP緩衝液で2回洗浄し、次に0.2%NP40 (3%ビーズスラリー) を含有する1×DP緩衝液に再懸濁した。

10

【0221】

5×DP緩衝液：250mM トリスHCl pH7.4、25%グリセリン、7.5mM MgCl₂、750mM NaCl、5mM Na₃VO₄；0.22μmフィルターを通して5×DP緩衝液を濾過し、-80°で部分に分けて貯蔵する。5×DP緩衝液は、H₂Oにより、1mM DTT及び25mM NaFを含有する1×DP緩衝液に希釈する。

【0222】

試験化合物の調製

試験化合物の貯蔵溶液はDMSO中で調製した。96ウェルプレートに、DMSO中で5mMに希釈された試験化合物の溶液30μLを調製した。この溶液で出発して1:3希釈シリーズ (9ステップ) を調製した。対照実験 (試験化合物なし) として、2%DMSOを含有する緩衝液を使用した。

20

【0223】

細胞培養及び細胞溶解物の調製

Molt4細胞 (ATCCカタログ番号CRL-1582) 及びRamos細胞 (ATCCカタログ番号CRL-1596) を、1LのSpinnerフラスコ (Integra Biosciences、#182101) 中の10%ウシ胎児血清 (Invitrogen) で補完された RPMI1640 培地 (Invitrogen、#21875-034) 中の懸濁液中で、0.15×10⁶と1.2×10⁶細胞/mLの間の密度で成長させた。細胞を遠心分離により捕集して、1×PBS緩衝液 (Invitrogen、#14190-094) で1回洗浄し、細胞ペレットを液体窒素で凍結させ、続いて-80°で貯蔵した。細胞を、Potter Sホモジナイザー中の細胞溶解緩衝液 (50mMトリスHCl、0.8%NP40、5%グリセリン、150mM NaCl、1.5mM MgCl₂、25mM NaF、1mMバナジン酸ナトリウム、1mM DTT、pH7.5) 中で均質化した。25mLの緩衝液当たり1錠のEDTAを含まない完全な錠剤 (プロテアーゼ阻害剤カクテル、Roche Diagnostics、1873580) を加えた。材料を、機械化されたPOTTER Sを使用して10回Dounceホモジナイザー処理して、50mLのファルコンチューブに移し、30分間氷上でインキュベートし、10分間20,000g、4°で (Sorvall SLA600で10,000rpm、予冷した) 遠心した。上清を超遠心分離 (UZ) - ポリカーボネットチューブ (Beckmann、355654) に移して、100,000g、4°で (inti 50.2中で33,500rpm、予冷した) 1時間遠心した。上清を新鮮な50mLのファルコンチューブに再び移し、タンパク質濃度をBradfordアッセイ (BioRad) により決定して、標本部分当たり50mgのタンパク質を含有する試料を調製した。試料は実験に直ちに使用するか又は液体窒素で凍結させて-80°で貯蔵した。

30

細胞溶解物 (プレート1枚当たり約50mgのタンパク質) を水浴中室温で解凍して、次に氷上で保存した。解凍した細胞溶解物に、最終タンパク質濃度がタンパク質の合計で10mg/mLになるように、プロテアーゼ阻害剤 (25mLの緩衝液につき1錠剤

40

【0224】

細胞溶解産物の希釈

細胞溶解産物 (プレート1枚当たり約50mgのタンパク質) を水浴中室温で解凍して、次に氷上で保存した。解凍した細胞溶解産物に、最終タンパク質濃度がタンパク質の合計で10mg/mLになるように、プロテアーゼ阻害剤 (25mLの緩衝液につき1錠剤

50

; E D T A を含まないプロテアーゼ阻害剤カクテル ; R o c h e D i a g n o s t i c s 1 8 7 3 5 8 0) を含有する 1 × D P 0 . 8 % N P 4 0 緩衝液を加えた。希釈された細胞溶解産物は氷上で保存した。混合された M o l t 4 / R a m o s 溶解産物を、1 体積の M o l t 4 溶解産物と 2 体積の R a m o s 溶解産物（比 1 : 2 ）を組み合わせることにより調製した。

【 0 2 2 5 】

溶解産物と試験化合物及び親和性基質とのインキュベーション

9 6 ウェルのフィルタープレート (M u l t i s c r e e n H T S 、 B V フィルタープレート、 M i l l i p o r e # M S B V N 1 2 5 0) に、1 ウェル当たり、 1 0 0 μ L の親和性基質（3 % ビーズスラリー）、 3 μ L の化合物溶液及び 5 0 μ L の希釈された溶解産物を加えた。プレートを封じて、冷却室中においてプレート震盪機 (H e i d o l p h t i r a m a x 1 0 0 0) 上で 3 時間 7 5 0 r p m でインキュベートした。その後、プレートを、 2 3 0 μ L の洗浄緩衝液（1 × D P 0 . 4 % N P 4 0 ）で 3 回洗浄した。フィルタープレートを収集プレート (G r e i n e r b i o - o n e 、 P P - マイクロプレート 9 6 ウェル V 字型、 6 5 1 2 0) の上に置いて、次にビーズを 2 0 μ L の試料緩衝液（ 1 0 0 mM Tris 、 pH 7 . 4 、 4 % S D S 、 0 . 0 0 0 2 5 % プロモフェノールブルー、 2 0 % グリセリン、 5 0 mM D T T ）で溶出した。溶出した液を - 8 0 で速やかに凍結して - 2 0 で貯蔵した。

【 0 2 2 6 】

溶出されたキナーゼの検出及び定量

溶出物中のキナーゼは、ニトロセルロース膜上にスポットして、関心のあるキナーゼに対する一次抗体及び蛍光標識した二次抗体（抗ウサギ I R D y e （商標）抗体 8 0 0 (L i c o r 、 # 9 2 6 - 3 2 2 1 1) を使用して、検出し定量した。 L I - C O R B i o s c i e n c e s (L i n c o l n 、 N e b r a s k a 、 米国) の O d y s s e y 赤外線撮像系を、メーカーにより提供された取扱説明書 (S c h u t z - G e s c h w e n d e n e r et al . , 2 0 0 4 . Q u a n t i t a t i v e , t w o - c o l o r W e s t e r n b l o t d e t e c t i o n w i t h i n f r a r e d f l u o r e s c e n c e . www.licor.com L I - C O R B i o s c i e n c e s により 2 0 0 4 年 5 月に発行された) に従って操作した。

【 0 2 2 7 】

溶出物をスポットした後、ニトロセルロース膜 (B i o T r a c e N T ; P A L L 、 # B T N T 3 0 R) を、先ず O d y s s e y ブロック緩衝液 (L I C O R 、 9 2 7 - 4 0 0 0 0) と 1 時間室温でインキュベートすることによりブロックした。次にブロックされた膜を、 O d y s s e y ブロック緩衝液 (L I C O R # 9 2 7 - 4 0 0 0 0) で希釈された一次抗体と、表 4 に示した温度で 1 6 時間インキュベートした。その後、膜を、 0 . 2 % ツイーン 2 0 を含有する P B S 緩衝液により 1 0 分間室温で 2 回洗浄した。次に膜を、 O d y s s e y ブロック緩衝液 (L I C O R # 9 2 7 - 4 0 0 0 0) で希釈された検出抗体（抗ウサギ I R D y e （商標）抗体 8 0 0 、 L i c o r 、 # 9 2 6 - 3 2 2 1 1 ）と室温で 6 0 分間インキュベートした。その後、膜を、室温で 0 . 2 % ツイーン 2 0 を含有する 1 × P B S 緩衝液で各 1 0 分間 2 回洗浄した。次に膜を P B S 緩衝液で 1 回すすいで、残留するツイーン 2 0 を除去した。膜を P B S 緩衝液中で 4 に保ち、次に O d y s s e y の装置で走査した。蛍光シグナルを記録して、メーカーの取扱説明書に従って分析した。

【 0 2 2 8 】

10

20

30

40

【表8】

表7：抗体の供給源及び希釈

標的キナーゼ	一次抗体（希釈）	一次インキュベーション温度	二次抗体（希釈）
JAK1	細胞シグナル伝達 #3332 1:100	4°C	Licor 抗ウサギ800 (1:15000)
JAK2	細胞シグナル伝達 #3230 (1:100)	室温	Licor 抗ウサギ800 (1:15000)
JAK3	細胞シグナル伝達 #3775 (1:100)	4°C	Licor 抗ウサギ800 (1:5000)
TYK2	細胞シグナル伝達 #06-638 (1:1000)	室温	Licor 抗ウサギ800 (1:5000)

【0229】

【表9】

表8 K i n o b e a d s (商標) アッセイで決定した阻害値 ($I C_{50}$: μM) (活性レベル: A < 0. 1 μM ; 0. 1 $\mu M \leq B < 1 \mu M$; 1 $\mu M \leq C < 10 \mu M$; D $\geq 10 \mu M$)

例	JAK 1	JAK 2	JAK 3	TYK 2
1	C	D	A	C
2	D	D	B	C
3	C	D	B	C
4	C	C	A	C
5	C	C	B	D
6	D	D	A	D
7	C	D	B	C
8	D	D	B	D
9	B	C	A	C
10	C	D	A	C
11	D	D	B	D
12	C	D	B	C
13	C	B	A	B
14	C	C	B	C
15	C	D	B	C
16	C	D	B	C
17	D	D	B	D
18	C	C	A	C
19	B	C	A	C
20	C	D	B	C
21	C	C	A	B
22	B	C	A	B
23	B	C	A	C
24	C	D	A	C
25	C	D	B	D
26	C	C	A	C
27	C	D	A	C
28	C	D	A	C
29	C	C	A	C
30	B	C	A	B
31	C	C	A	C
32	C	C	A	C
33	C	C	A	C
34	C	C	B	D
35	C	C	B	C
36	B	C	A	B
37	C	C	A	C
38	B	C	A	C

10

20

30

40

3 9	B	B	A	B
4 0	C	C	A	C
4 1	D	D	B	D
4 2	C	C	A	B
4 3	B	C	A	B
4 4	C	C	A	C
4 5	D	D	B	C
4 6	C	C	A	C
4 7	B	C	A	C
4 8	B	C	A	C
4 9	C	D	B	D
5 0	D	D	B	D
5 1	D	D	B	D
5 2	C	D	B	C
5 3	D	D	B	D
5 4	D	D	C	C
5 5	D	D	B	D
5 6	B	C	A	B
5 7	C	D	A	C
5 8	C	C	A	C
5 9	D	D	B	D
6 0	C	D	B	C
6 1	C	C	A	C
6 2	C	D	A	C
6 3	C	D	C	C
6 4	C	C	A	C
6 5	C	C	B	C
6 6	C	C	B	C
6 7	B	C	A	B
6 8	B	C	A	B
6 9	D	D	B	D
7 0	B	C	A	B
7 1	C	D	B	C
7 2	C	D	B	C
7 3	C	C	A	C
7 4	B	C	A	C
7 5	C	C	A	C
7 6	B	C	A	B
7 7	B	C	A	B
7 8	A	C	A	B
7 9	B	C	A	C
8 0	B	C	A	B
8 1	B	C	A	B

10

20

30

40

8 2	C	D	A	C
8 3	C	C	A	C
8 4	C	D	A	C
8 5	B	B	A	B
8 6	B	B	A	B
8 7	A	B	A	B
8 8	B	B	A	B
8 9	B	C	A	B
9 0	B	C	A	B
9 1	B	C	A	B
9 2	B	C	A	B
9 3	C	C	B	B
9 4	C	D	B	D
9 5	B	B	A	C
9 6	C	D	A	C
9 7	C	C	A	C
9 8	B	C	A	B
9 9	C	D	A	C
1 0 0	B	C	A	C
1 0 1	B	C	A	A
1 0 2	B	D	A	B
1 0 3	B	C	A	B
1 0 4	B	C	A	B
1 0 5	C	B	A	C
1 0 6	D	C	B	C
1 0 7	C	C	A	C
1 0 8	C	D	B	C
1 0 9	C	C	A	C
1 1 0	C	B	A	C
1 1 1	C	D	A	C
1 1 2	C	D	A	B
1 1 3	C	C	A	C
1 1 4	C	C	A	C
1 1 5	B	C	A	B
1 1 6	B	C	A	B
1 1 7	C	C	A	C
1 1 8	B	C	A	B
1 1 9	B	C	A	C
1 2 0	B	C	A	B
1 2 1	B	C	A	C
1 2 2	B	B	A	B
1 2 3	B	C	A	C
1 2 4	C	D	A	C

10

20

30

40

1 2 5	C	C	B	C
1 2 6	B	C	B	C
1 2 7	C	C	B	C
1 2 8	C	D	B	C
1 2 9	B	B	A	B
1 3 0	A	B	A	B
1 3 1	C	C	B	B
1 3 2	A	B	A	B
1 3 3	C	C	A	C
1 3 4	B	C	A	C
1 3 5	B	C	A	C
1 3 6	D	D	B	D
1 3 7	C	C	B	C
1 3 8	C	D	A	C
1 3 9	B	B	A	B
1 4 0	A	B	A	B
1 4 1	A	B	A	B
1 4 2	B	B	A	C
1 4 3	A	B	A	B
1 4 4	A	B	A	B
1 4 5	A	B	A	B
1 4 6	B	C	A	B
1 4 7	B	B	A	B
1 4 8	B	C	A	B
1 4 9	D	D	B	D
1 5 0	C	D	B	D
1 5 1	C	D	B	D
1 5 2	B	C	A	C
1 5 3	C	D	B	D
1 5 4	C	C	A	B
1 5 5	D	D	B	D
1 5 6	C	C	A	D
1 5 7	C	D	B	D
1 5 8	C	C	A	C
1 5 9	B	C	A	B
1 6 0	B	C	A	B
1 6 1	B	C	A	B
1 6 2	C	D	A	D
1 6 3	B	B	A	B
1 6 4	B	C	B	C
1 6 5	B	C	A	C
1 6 6	B	C	B	C
1 6 7	C	C	B	C

10

20

30

40

168	C	D	B	C
169	C	C	A	B
170	C	C	A	C

【0230】

細胞アッセイpSTAT5アッセイアッセイの原理

STAT5のリン酸化は、JAK3活性化のシグナル伝達カスケード下流における隣接する事象の1つを表す。それ故STATの5リン酸化は、JAK3阻害の機械論的効果を推定するのに適当な読み出しである。ヒトYTT細胞、NK様細胞系統の、インターロイキン-2(IL-2)による刺激は、チロシン残渣694(Tyr694)におけるSTAT5のリン酸化を生じ、それは特異的抗体及び適当な検出方法、この場合にはAlphaScreenアッセイ技法、を用いる免疫検出により定量的に測定することができる。

10

【0231】

アッセイプロトコル細胞培養及び細胞接種

ヒトYTT細胞は、2 mM L-グルタミン(Invitrogen、25030-024)及び10%熱不活性化FBS(Invitrogen、10106-169)を添加されたRPMI培地(Lonza、BE12-167)中で成長させて、加湿されたインキュベーター(37℃、5%CO₂)中に保った。細胞を遠心分離により捕集して、HBSS(Invitrogen、14180-046)で1回洗浄し、HBSS中に1.5×10⁶細胞/mlで再懸濁して、0.9×10⁴個の細胞を、96ウェルの白色プレート(PerkinElmer、6005569)に1ウェル当たり6μl接種した。

20

【0232】

試験化合物とIL-2の刺激による治療

試験化合物をDMSOに溶解して、1:3希釈シリーズ(9ステップ)を調製した。用量応答曲線を発生させるために、4%DMSO/HBSS中で4倍に濃縮された化合物3μlを96ウェルプレート中の各細胞試料に加えて、最終DMSO濃度を1%にした。加湿されたインキュベーター(37℃、5%CO₂)中で細胞を1時間インキュベートした。各ウェルに、4倍濃縮IL-2溶液(組み替えヒトIL-2、Peprotech 200-02; HBSS中120nMの溶液)3μlを加えて、30分間室温でインキュベートした。細胞を、5×細胞溶解緩衝液(SureFire細胞溶解緩衝液; Perkin Elmer、TGRS5S10K)3μlを加えることにより溶解して、室温で10分間穏やかに振盪しながらインキュベートした。

30

【0233】

シグナル検出

AlphaScreen(登録商標)技法によるシグナル検出のために、SureFire phospho-STAT5(Tyr694/Tyr699)キットを、メーカー(Perkin Elmer、TGRS5S10K)により提供された取扱説明書に従って使用した。受容体ビーズをメーカーにより勧められるように加えて(40:10:1の比で再活性化緩衝液/活性化緩衝液/受容体ビーズ)、室温で1.5時間穏やかに振盪しながらインキュベートした。次に、勧められるように、供与体ビーズを加えて(20:1の比で希釈緩衝液/供与体ビーズ)、室温で1.5時間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。プレートを、Envision装置(Perkin Elmer)でAlphaScreenプロトコルにより読みだ。データを、傾斜が可変のS字状用量-応答のための非線形回帰を使用してBioAssayで分析した。

40

【0234】

表9で、pSTAT5細胞アッセイにおいて選択された本発明の化合物についてデータ

50

を提供する。

【0 2 3 5】

【表10】

表9：pSTAT5細胞アッセイで決定された阻害値 (IC_{50} ; μM) (活性レベル： $A < 0.25 \mu\text{M}$; $0.25 \mu\text{M} \leq B < 1 \mu\text{M}$; $1 \mu\text{M} \leq C < 10 \mu\text{M}$; $D \geq 10 \mu\text{M}$)。

例	pSTAT5
4	B
9	B
23	B
30	B
67	B
68	B
75	B
78	A
87	A
165	A

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/064515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/12 C07D491/10 A61K31/505 A61P35/00 ADD.
--

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
--

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/117560 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; SCOTT DAVID [US]; WANG H) 9 November 2006 (2006-11-09) cited in the application claims; examples -----	1-40
X	PODLIPNIK C ET AL: "DFG-in and DFG-out homology models of TrkB kinase receptor: Induced-fit and ensemble docking", JOURNAL OF MOLECULAR GRAPHICS AND MODELLING, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 29, no. 3, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 309-320, XP027526062, ISSN: 1093-3263 [retrieved on 2010-11-01] figure 2; compounds 2-8 ----- -/-	1-40

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--	--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
--

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
--

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report
--

20 August 2012

27/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/064515

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/129380 A1 (PFIZER PROD INC [US]; LUZZIO MICHAEL JOSEPH [US]; AUTRY CHRISTOPHER LO) 30 October 2008 (2008-10-30) cited in the application claims; example 91 -----	1-40
X	EP 1 054 004 A1 (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP] ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 22 November 2000 (2000-11-22) paragraph [0070]; claims; examples -----	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/064515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006117560 A1	09-11-2006	CN 101218229 A EP 1888561 A1 JP 2008540391 A US 2008194606 A1 WO 2006117560 A1	09-07-2008 20-02-2008 20-11-2008 14-08-2008 09-11-2006
WO 2008129380 A1	30-10-2008	AR 066125 A1 AU 2008240359 A1 CA 2684447 A1 CL 10762008 A1 CN 101678215 A CO 6260093 A2 CU 20090175 A7 DO P2009000248 A EA 200901250 A1 EC SP099694 A EP 2146779 A1 JP 4782239 B2 JP 2010524914 A KR 20090130248 A MA 31319 B1 NZ 580372 A PA 8777101 A1 PE 04342009 A1 TW 200848050 A US 2009054395 A1 US 2011166120 A1 UY 31026 A1 WO 2008129380 A1	22-07-2009 30-10-2008 30-10-2008 24-10-2008 24-03-2010 22-03-2011 21-09-2011 15-11-2009 30-04-2010 30-11-2009 27-01-2010 28-09-2011 22-07-2010 21-12-2009 01-04-2010 12-01-2012 19-11-2008 13-04-2009 16-12-2008 26-02-2009 07-07-2011 28-11-2008 30-10-2008
EP 1054004 A1	22-11-2000	AT 401312 T AU 1507199 A EP 1054004 A1 ES 2308821 T3 JP 4135318 B2 US 6432963 B1 WO 9931073 A1	15-08-2008 05-07-1999 22-11-2000 01-12-2008 20-08-2008 13-08-2002 24-06-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12 C S P
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 491/107	(2006.01)	C 0 7 D 491/107
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 ジェイ、フリーマン

イギリス国ノーソーク、ノリッチ、ザ、ラシズ、30

(72)発明者 バレリー、リーダー

イギリス国ケンブリッジシャー、リントン、マーケット、レーン、6

(72)発明者 グリン、アディソン

イギリス国ケンブリッジシャー、バブラハム、ハイ、ストリート、40

(72)発明者 ナイジェル、ラムズデン

イギリス国ハートフォードシャー、ハーツ、ロイストン、フォールミア、グリーン、レーン、スパロウズ、ロッジ

(72)発明者 ジーン、エリザベス、スキャンロン

イギリス国ケンブリッジシャー、ソーストン、ヘイフィールド、アベニュー、21

(72)発明者 リチャード、ジョン、ハリソン

イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、チャルマーズ、ロード、30

F ターム(参考) 4C050 AA04 BB02 CC15 EE01 FF05 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB07 CC29 CC54 DD04 DD12 DD22 DD29 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC73 CB22 GA07 GA08 GA09 MA01

MA04 NA14 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZB27 ZC20